

韓国における結核菌の初回耐性に関する研究

金 成 鎮

大韓結核協会結核研究院

受付 昭和 45 年 12 月 21 日

PRIMARY DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLATED FROM UNTREATED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN KOREA*

Sung Chin KIM

(Received for publication December 21, 1970)

Investigation results on the primary drug resistance of tubercle bacilli in Korea were summarized. Among the total of newly discovered tuberculosis patients during seven years period from 1962 to 1968, 1,391 cases without history of previous anti-tuberculous chemotherapy were selected for study, and the yearly changes in the frequency of the primary drug resistance were investigated. Further, M.I.C. of Isoniazid (INH), Streptomycin (SM) and Para-aminosalicylic acid (PAS) were examined on 131 drug sensitive strains out of 283 isolates in 1967 and 1968.

Drug sensitivity tests were carried out by the indirect method employing 1% Ogawa's egg slant. The concentration of drugs were as follows: 0.2, 1.0 and 5.0 mcg/ml for INH, 1.0, 5.0 and 10.0 mcg/ml for PAS and 10.0, 20.0 and 200.0 mcg/ml for SM, respectively. The inoculum was the same as that employed by the British Medical Research Council in the similar examinations.

The results of investigation on the primary resistance to INH, PAS and SM during the past seven years have revealed that there were 330 cases (23.7%) with such a resistance out of the total of 1,391. The primary resistance to INH was highest in frequency and it has also a trend of increasing. Contrary to this, the primary resistance to PAS and SM has remained about the same level. When the frequency of the primary resistance to individual drugs or combinations of two or three drugs is compared, it was found that INH resistance was still the highest, showing increasing trend. The proportion tests revealed that the strains with complete resistance to INH have been increasing year after year, and it is also observed that cases with resistance to high concentration (5 mcg/ml) of INH has also been increasing.

When M.I.C. of the strains, which were sensitive to 0.2 mcg/ml of INH, 1 mcg/ml of PAS or 10 mcg/ml of SM, were compared with that of the standard strain, H₃₇Rv, half of them showed resistance to INH and SM separately in lower concentrations.

According to the different inoculum of the tests, the frequency of resistance in the diluted inoculum was lower than that of normal inoculum.

* From the Department of Bacteriology, Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association, Central P. O. Box 324, Seoul, Korea.

緒 言

結核の化学療法が普及するにつれて、薬剤耐性の問題が注目されるようになったが、とくに耐性菌による感染、すなわち初回耐性の問題は、臨床上のみならず疫学的見地からもきわめて重要である。韓国においては、主要3剤に関する初回耐性の調査が、1962年以来全国的規模で行われてきた。本報告では、1968年までの7年間に得られた成績を総括し、初回耐性の出現頻度が、年次的にいかにか推移しているかを観察したい。また1967年度に検査した菌株のうち、各薬剤に耐性なしと判定されたいわゆる感性株について、低濃度薬剤含有培地を用いて再検査を行ない、それぞれの菌株について最少発育阻止濃度（以下 MIC と略す）を求め、これら菌株にどの程度の感受性低下が認められるかを検討したので、あわせて報告する。

材料および方法

1. 対象：1962年から1968年までの7年間に新たに発見された肺結核患者のうち、既往の化学療法歴のない1,391名が対象である。これらの患者は、主として全国の各保健所で発見されたが、一部の者は総合病院や医院の外来あるいは入院中に見つかっている。被検材料は、9地区（市または道）にそれぞれ設置されている結核協会支部結核検査所の一つに送られ、培養検査の結果菌陽性であれば、それらの菌株は Seoul の中央結核検査所（結核協会結核研究院細菌部）に送られ、結核菌同定のうえ、薬剤耐性検査を受けた。

最初の既往歴聴取にさいし、「以前に抗結核剤を使用したことがない」と陳述した例でも、耐性検査の結果耐

性ありと判定された場合は、改めて再確認の手続きがとられ、もし前の陳述と違つて既往の化療ありと判明した場合は、その例は対象から除外された。

1967年から1968年にかけて耐性検査した283例中、耐性なしと判定された131株については、INH, PAS, および SM の MIC を再テストによつて求めた。

2. 細菌学的検査法：① 分離培養——前処理は、喀たんと同量の4%苛性ソーダを加えて行ない、3% KH_2PO_4 小川培地に接種したのち、37°C で培養した。分離菌株は、すべて中央検査所に集められ、形態学的同定¹⁾、Niacin test²⁾、およびその他の同定方法³⁾で、結核菌であることが確認された。② 耐性検査法——耐性検査は、すべて間接法によつた。培地には1% KH_2PO_4 小川培地を用い、薬剤添加濃度 (mcg/ml) は INH の場合、0.2, 1, および 5 mcg/ml, PAS の場合は 1, 5 および 10 mcg/ml, SM は 10, 20 および 200 mcg/ml と、いずれも3濃度段階とし、培地凝固前に添加した。ただし1962年と1963年の検査では、PAS 10 mcg/ml と SM 200 mcg/ml の濃度は使用しなかつた。接種菌量は、British Medical Research Council の結核菌耐性検査法⁴⁾によつた。したがつて約 0.01 mg (湿菌量) に相当する菌量を各培地に接種した。③ 耐性基準——集落数の読みとりは、対照培地に十分な集落発育を認める時期、すなわち培養4週後に行なつた。INH は 0.2 mcg/ml, PAS は 1 mcg/ml, SM は 10 mcg/ml の各含有培地に20コ以上の集落発育があつた場合、それぞれの薬剤に耐性ありとし、20コ以下の場合、それぞれの薬剤に耐性なしと判定した。④ 耐性菌の proportion test ——ある薬剤に耐性ありと認めた全耐性菌株330例については、耐性の proportion を求めるため、耐性検査を

Table 1. Primary Drug Resistance in Korea by Drug and by Year 1962~68

Year	Number of strains tested	Percentage of cases with resistance							Total
		INH	PAS	SM	INH-SM	INH-PAS	PAS-SM	INH-PAS-SM	
1962	156	4	1	10	3	5	0	0	23
		2.6	0.6	6.4	1.9	3.3	0	0	14.7
1963	77	5	4	3	3	3	0	0	18
		6.5	5.2	3.9	3.9	3.9	0	0	23.4
1964	255	10	4	18	5	6	1	5	49
		3.9	1.6	7.1	2.0	2.4	0.4	2.0	19.2
1965	293	37	4	7	4	8	1	19	80
		12.7	1.4	2.4	1.4	2.7	0.3	6.5	27.3
1966	231	23	2	6	14	12	0	7	64
		10.0	0.9	2.6	6.0	5.2	0	3.0	27.7
1967	98	13	1	1	6	0	0	6	27
		13.2	1.0	1.0	6.1	0	0	6.1	27.5
1968	281	34	1	5	8	6	1	14	69
		12.0	0.4	1.8	2.8	2.1	0.4	5.0	24.6
Total	1,391	126	17	50	43	40	3	51	330
		9.1	1.2	3.6	3.1	2.9	0.2	3.7	23.7

* Percentages are shown below each figure.

Fig. 1. Primary Drug Resistance in Korea by Drug and by Year 1962~1968

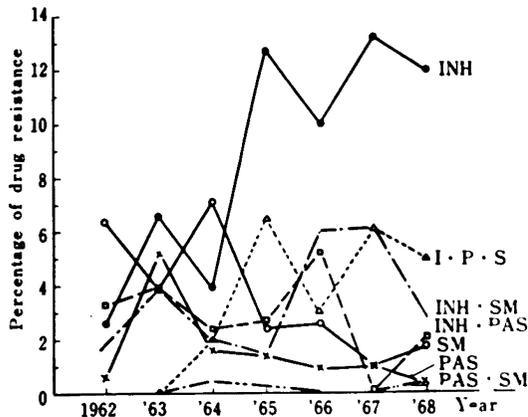


Fig. 2. Incidence of primary resistance to Isoniazid, PAS, and Streptomycin (1962~68)

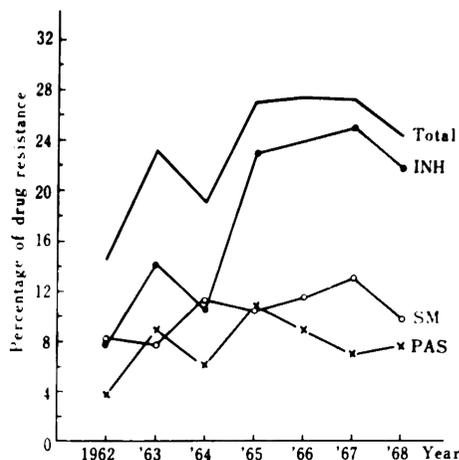


Table 2. Primary Drug Resistance to Isoniazid, PAS and Streptomycin by Concentration and by Year 1962~68

Year	No. of strains tested	Percentage of cases with resistance											
		INH(mcg/ml)				PAS(mcg/ml)				SM(mcg/ml)			
		0.2	1	5	Total	1	5	10	Total	10	20	200	Total
1962	156	3 1.9	3 1.9	6 3.8	12 7.7	3 1.9	3 1.9	0 x	6 3.8	11 7.1	2 1.3	0 x	13 8.3
1963	77	6 7.8	3 3.9	2 2.6	11 14.3	4 5.2	3 3.9	0 x	7 9.1	2 2.6	4 5.2	0 x	6 7.8
1964	255	10 3.9	11 4.3	5 2.0	26 10.6	10 3.9	0 0	6 2.4	16 6.3	11 4.3	14 5.5	5 2.0	29 11.4
1965	293	35 11.9	16 5.5	17 5.8	68 23.2	10 3.4	7 2.4	15 5.1	32 10.9	10 3.4	9 3.1	12 4.1	31 10.6
1966	231	16 6.9	23 10.0	17 7.3	56 24.2	10 4.3	4 1.7	7 3.0	21 9.0	6 2.6	5 2.1	16 6.9	27 11.7
1967	98	11 11.2	8 8.1	6 6.1	25 25.4	3 3.0	1 1.0	3 3.0	7 7.1	4 4.0	6 6.1	3 3.0	13 13.2
1968	281	10 3.6	9 3.4	43 15.0	62 22.0	4 1.4	6 2.1	12 4.2	22 7.8	6 2.5	7 2.5	14 5.0	28 9.9
Total	1,391	91 6.5	73 5.2	96 6.9	260 18.7	44 3.2	24 1.7	43 3.1	111 8.0	50 3.6	47 3.4	50 3.6	147 10.8

* Percentages are shown below each figure.

x 1.5 mcg/ml for PAS, 10, 20 mcg/ml for SM were used in 1962 and 1963.

再度実施した。この場合、定量培養法で接種生菌単位数を明らかにすることにより、対照培地上の集落数と薬剤含有培地上の集落数を比較し、後者が前者の75%以上であれば完全耐性、それ以下であれば不完全耐性とした。

成績

1. 薬剤別にみた初回耐性の年次推移

1962年から1968年にかけて、総数1,391例を耐性検査したが、このうち耐性ありと判定されたいわゆる初回耐性例は330株で、全体の23.7%に当たる。これを薬剤別にみると、表1および図1に示すごとく、INH単

剤耐性が126例(9.1%)と最も多く、他剤耐性例、あるいは2剤、3剤耐性例を凌駕している。年次別にINHの初回耐性頻度をみると、7年間の前半期より後半期において増加しており、1962年から1965年にかけて漸増しているが、以後横ばい状態にあるといえよう。この表でとくに注目される点は、INH単剤耐性の頻度が、1964年から1965年にかけて著しく増加していることである。

2. 薬剤別耐性度別にみた初回耐性の推移

各薬剤濃度別、すなわち耐性度別にみた初回耐性頻度を表2および図2に示した。表にみられるごとく、INH耐性の頻度は1962年7.7%であつたが、以後漸増し、1965年以降はずつと20%台を保つている。これに反

し、PAS および SM の耐性頻度はともに 10% 内外にとどまり、年次的に大きな変動は認められない。なお各薬剤の耐性度別にみた耐性頻度には、年次的な一定の変化を認めえなかつた。

3. 耐性株における proportion

薬剤別、濃度別に、これら耐性例を完全および不完全耐性に分類すると、表3のごとくなる。ここで明らかのように、PAS 耐性は、SM あるいは INH 耐性と異なり、いずれの濃度においても不完全耐性が多く、完全耐性は少ない。これに反し、SM 耐性では、各濃度において両者がほぼ等しい。INH 耐性はその意味で SM 耐性にやや近いが、この場合は完全耐性例が最も増加する傾向にあるといえよう。

4. 耐性なしと判定された菌株の MIC

1967 年および 1968 年度の初回耐性検査株のうち、INH、PAS および SM の 3 剤に耐性なしと判定された 131 株の MIC を、表 4、5 および 6 にまとめた。標準菌株 H₃₇Rv に対する INH の MIC は、表 4 にみるごとく 0.05 mcg/ml であるが、被検菌 131 株中 63 株 (48%) はこの 0.05 mcg/ml 濃度に発育を示した。一方、PAS の H₃₇Rv に対する MIC は 0.5 mcg/ml であるが、これらの株のうち 34 株 (26%) がこの濃度に発育を示しており、また SM においても H₃₇Rv 株が発育阻止される 5 mcg/ml の濃度に、131 株中 48 株 (36%) が発育可能であつた。

以上のごとく、治療歴がなく、しかも主要 3 剤に耐性

Table 3. Number of Cases with Complete or Partial Drug Resistance to INH, PAS and SM by Drug Concentration and by Year 1962~68

Year	Total No. of cases tested	INH						PAS						SM					
		0.2		1		5		1		5		10		10		20		200	
		C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
1962	156	6	6	2	7	1	5	1	5	0	3	0	0	2	11	0	2	0	0
		3.8	3.8	1.2	4.5	0.6	3.2	0.6	3.2	0	1.3	0	0	1.2	7.1	0	1.2	0	0
1963	77	4	7	0	5	0	2	1	6	1	2	0	0	1	5	1	3	0	0
		5.2	9.1	0	6.4	0	2.6	1.2	7.8	1.2	2.6	0	0	1.2	6.4	1.2	3.7	0	0
1964	255	14	12	4	12	0	5	3	13	2	4	1	5	14	15	8	10	3	2
		5.5	4.7	1.5	4.7	0	1.9	1.2	5.1	0.7	1.5	0.3	1.9	5.5	5.8	3.1	3.9	1.2	0.7
1965	293	32	36	13	20	8	9	11	21	4	18	2	13	17	14	13	8	4	8
		11.0	12.0	4.4	6.8	2.7	3.1	3.7	6.9	1.3	6.1	0.6	4.4	5.7	4.7	4.4	2.7	1.3	2.7
1966	231	27	25	15	25	8	12	6	12	2	7	2	4	18	8	14	8	10	5
		11.6	11.1	6.4	11.1	3.4	5.1	2.6	5.1	0.8	3.0	0.8	1.7	7.8	3.4	6.1	3.4	4.3	2.1
1967	89	19	4	8	7	3	3	6	2	2	1	2	1	6	6	5	3	3	0
		10.2	4.1	8.1	7.1	3.0	3.0	6.1	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	6.1	6.1	5.1	3.0	3.0	0
1968	281	43	19	27	25	20	23	11	10	6	11	2	9	17	11	8	13	4	10
		15.3	6.7	9.6	8.6	7.1	8.1	3.8	3.5	2.1	3.8	0.7	3.2	6.4	3.8	2.8	4.6	1.4	3.5
Total	1,391	145	111	69	101	40	59	39	69	17	46	9	32	75	70	49	47	24	25
		10.3	7.9	4.9	7.2	2.8	4.2	2.7	4.9	1.2	3.3	0.6	2.3	5.3	5.03	3.7	3.6	1.0	1.0

C: Complete resistance P: Partial resistance *C: No. of contaminated
Percentages are presented below each figure.

Table 4. Sensitivity to INH, PAS and Streptomycin of 131 Strains Isolated from Untreated Korean Patients

		MIC (mcg/ml)										
		0.02	0.05	0.1	0.1	0.125	0.25	0.5	0.5	2.5	5	5
INH	No.	0	68	41	22							
	(%)		51.9	31.3	16.8							
PAS	No.					0	70	27	34			
	(%)						53.4	20.6	26.0			
SM	No.								22	61	48	
	(%)								16.5	47.1	36.4	

Note: 1. H₃₇Rv were inhibited as the following drug concentrations (mcg/ml)
INH 0.05 PAS 0.25~0.5 SM 2.5~5
2. All the strains were sensitive to 0.2 of INH, 1 of PAS, 10 of SM.

Table 5. Comparison of Routine Inoculum and Dilute Inoculum Used for Primary Drug Resistance Test during 1966~67

Year	No. of tested	INH		PAS		SM		INH SM		INH PAS		PAS SM		INH PAS SM		Total	
		N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
1966	231	36	23	5	2	8	6	12	14	11	12	1	0	8	7	81	64
		15.6	10	2.2	0.9	3.4	2.6	5.2	6.0	4.8	5.2	0.4	0	3.4	3.0	35.1	27.7
1967	98	14	13	1	1	4	1	6	6	2	0	1	0	7	6	35	27
		14.3	13.2	1.0	1.0	4.0	1.0	6.1	6.1	2.3	0	1	0	7.1	6.1	35.0	27.5
Total	329	50	36	6	3	12	7	18	20	13	12	2*	0*	15	13	116**	91**
		15.2	10.9	1.8	0.9	3.6	2.1	5.4	6.1	3.9	3.6	6.4	0	4.5	3.9	35.2	20.7

Note: "N"; Normal inoculum "D"; Dilute inoculum
 *,** Statistically significant

Table 6. Comparison of Drug Concentration and Two Different Inoculum Used for Primary Drug Resistance Test during 1966~67

Year	No. of tested	INH								PAS								SM							
		0.2		1		5		Total		1		5		10		Total		10		20		200		Total	
		N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
1966	231	17	16	23	23	27	17	67	56	11	10	4	4	10	7	25	21	4	6	8	5	17	16	29	27
		7.4	6.9	10.0	10.0	11.7	7.3	29.0	24.2	4.7	4.3	3.1	3.1	7.4	3.3	10.8	9.0	1.7	2.6	3.4	2.1	7.4	6.9	12.6	11.7
1967	98	14	11	8	8	7	6	29	25	4	3	3	1	4	3	11	7	8	4	7	6	3	3	18	34
		14.3	11.2	8.1	8.1	7.1	6.1	29.6	25.4	4.0	3.0	3.0	1.0	4.0	3.0	11.2	7.1	8.2	4.0	7.1	6.1	3.0	3.0	18.4	13.2
Total	329	31	27	31	31	34	23	96	81	15	13	13	5	14	10	36	28	12	10	15	11	20	19	47	40
		9.4	8.2	9.4	9.4	10.3	6.9	26.0	21.5	4.5	3.9	3.9	1.5	4.2	3.0	10.9	8.5	3.6	2.7	4.5	3.3	6.1	5.7	14.2	12.1

Note: "N"; Normal inoculum "D"; Dilute inoculum

なしと判定された菌株にあつても、 $H_{77}R_v$ に比して各薬剤に対する感受性が相当数において低下していることが認められた。

5. Inoculum size の差による耐性率の変動

耐性検査のさい、接種菌量の差による検査成績の差を検討するために、1966~67年2年間の菌株329株に対して、各薬剤別に Normal inoculum と Dilute inoculum の成績を、また各薬剤濃度別に耐性率を比較してみた。表5に示したごとく、各薬剤ともに、Normal inoculum においては Dilute inoculum よりやや耐性率が高い。とくに統計的に有意なのは、PAS-SM 耐性と総耐性頻度である。一方薬剤濃度別においては、表6のごとく、Normal inoculum のほうが全体的にやや高いが、統計的有意差はない。

考 察

耐性菌感染の場合は、いわゆる初回治療であつても、耐性薬剤を含む治療を行なう限り、その患者に対する治療効果はあまり期待できないであろう。

韓国における初回耐性の頻度は、表1に示したごとく、最近7年間の検査総数1,391例中330例、すなわち

23.7% であり、きわめて高率であるといえる。年次別に初回耐性頻度をみると、前半期において増加傾向が認められ、以後横ばい状態にあるが、とくに表7に示すごとく、INH 耐性では以上の傾向が統計的有意性をもつて認められた。これに対して表8に示したごとく、PAS や SM においては、増加傾向は認めえなかつた。各薬剤の濃度別にみると表9に示すごとく INH において、とくに高濃度完全耐性菌が後半に統計的有意性ある増加をすることは、注目すべきである。

韓国の初回耐性に関しては、すでに朴ら⁵⁾の報告があるが、その成績によれば、33% とやはりきわめて高率である。これらを諸外国の成績と比較する場合、国により、また報告者により、検査方法ならびに耐性基準のとり方が異なるので厳密な比較はもちろんできないが、およその傾向は推測できると思われる。日本における初回耐性頻度は、大里ら⁶⁾による10年間(1958~67)の研究結果によれば、平均10.8% であり、年次別にかなりの変動はあるが、増加傾向は認めないという。一方、日本結核療法研究協議会の入院時初回耐性に関する報告⁷⁾によると、1957年度の初回耐性頻度は11.9% で、1961年には、19.3% まで増加しているが、その後逐年的に

Table 7. Test of Statistical Significance of Differences in INH Single Resistance During 1962~68

Year	1962		1963		1964		1965		1966		1967	
	$\chi^2(1)$	P.	$\chi^2(1)$	P.	$\chi^2(1)$	P.	$\chi^2(1)$	P.	$\chi^2(1)$	P.	$\chi^2(1)$	P.
1963	8.52	<0.005	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1964	16.16	<0.005	8.88	<0.005	—	—	—	—	—	—	—	—
1965	12.3	<0.005	4.99	<0.05	12.6	<0.005	—	—	—	—	—	—
1966	10.0	<0.005	0.83	NS	8.47	<0.005	4.58	<0.05	—	—	—	—
1967	9.96	<0.005	2.68	NS	10.26	<0.005	6.43	<0.025	2.27	NS	—	—
1968	10.94	<0.005	3.66	NS	11.3	<0.005	7.41	<0.025	3.25	NS	5.06	<0.05

NS=not significant; P.>0.05.

Table 8. Test of Statistical Significance of Differences in Primary Drug Resistance to INH, PAS, and SM by Years 1963~65 and 1966~68 (Total resistances)

Drugs	Period by years	1963~65	
		χ^2	P.
INH	1966~68	8.50	<0.005
PAS	1966~68	0.17	NS
SM	1966~68	0.09	NS

NS=not significant

低下し、1966年には13.8%となつている。日本における最近の初回耐性頻度は10%内外で、増加傾向を認めないという⁸⁾。

台湾における初回耐性は、1962年の18.1%から、1967年には39.3%に増加している⁹⁾。米国においては、Chavesら¹⁰⁾のNew-York市における初回耐性調査によれば、1960年に16.6%であり、INH耐性頻度は1955年に6.5%であつたのが、1960年には13.8%に増加したという。その後Hobby, G. L.ら¹¹⁾¹²⁾によつて行なわれた1962年から1965年にかけての全国的調査によれば、各薬剤ともに2~4%の耐性頻度で、その値に変動なく、安定しているという。英国においては、1955年Fox, W.ら¹³⁾の4.2%, Marks, J.ら¹⁴⁾, Millerら¹⁵⁾の1960年3.1%, 1963年4.1%等の報告があり一般的に年次の変動は認められていない。ドイツにおいては、Meissner, G.¹⁶⁾によれば、20歳以下の青少年におけるINH初回耐性の頻度は、1953年6%であつたのが、その後低下して1955~59年には約2~3%とだいたい安定しているという。

以上のごとく諸外国の初回耐性に関する報告を眺めてみると初回耐性の頻度は、国あるいは研究者によつて異なるとはいえ、また一時的な増加傾向が認められている場合もあるが、結局は、ある値に下がつて、その後は安定するという報告が多い。

韓国における初回耐性頻度は、諸外国よりもたしかに高率であると結論せざるをえないが、その原因はどこに

Table 9. Test of Statistical Significance of Differences with Complete or Partial Drug Resistance to INH, PAS and SM by Drug Concentrations and by Years 1963~65 and 1966~68

Drugs and concentrations	Period by years	1963~65		1966~68	
		Complete		Partial	
		$\chi^2(1)$	P.	$\chi^2(1)$	P.
INH 0.2mcg/ml	1966~68	7.50	<0.025	0.25	NS
INH 1mcg/ml	1966~68	18.20	<0.005	5.13	<0.0275
INH 5mcg/ml	1966~68	14.50	<0.005	9.91	<0.005
PAS 1mcg/ml	1966~68	1.94	NS	3.79	NS
PAS 5mcg/ml	1966~68	0.64	NS	3.05	NS
PAS 10mcg/ml	1966~68	1.13	NS	0.42	NS
SM 10mcg/ml	1966~68	1.42	NS	1.22	NS
SM 20mcg/ml	1966~68	0.67	NS	3.58	NS
SM 200mcg/ml	1966~68	3.82	NS	1.24	NS

NS=not significant; P.>0.05.

求められるであろうか。もちろん疫学的にも細菌学的にも究明されねばならぬ多くの因子があるであろうが、まず第一にあげねばならぬ原因は、感染源としての開放性耐性菌保有患者の増加である。韓国において、INHは1955年から普及しはじめたが、政府が全国の保健所を通じて広く使用したのは、1962年以降である。ここで特記すべきことは、排菌陰性患者のみならず、菌陽性患者に対しても、INH単独治療を施行したことである。この療法は化学療法におけるRistら¹⁷⁾の生物学的基礎実験の理論から考えても、耐性菌排出患者を増加させるだけで、菌の陰転を期待することは難しいといわねばならない。このことは、また他方において実験的にCatalase陰性のINH高度耐性結核菌はGuinea pigに対するVirulenceが弱くなつているという報告¹⁸⁾¹⁹⁾と経済的事情が結びついた結果の所産であつたともいえるが、韓国において初回耐性頻度が増加した原因の一つは、ここにあると考えられる。

抗結核剤の使用に当たつては、国家的管理のもとに、乱用をさけ、合理的な併用療法を施行することがきわめ

て重要であるという教訓は今後に生かされねばならない。

INH 高度耐性結核菌の Virulence が動物において弱いことから、人間においても同様ではないかと考えた、あるいは考えている学者もかなりあると思われるが、本調査の結果によれば、表3および表9に示したごとく、INH 高度完全耐性菌による感染が近年増加の傾向にあるので、この点は今後さらに追求すべき興味ある課題といふべきであろう。

結 論

1962年から1968年にかけて、全国的規模で実施された韓国における結核菌初回耐性の成績を総括し、次の結論を得た。

1. 上記期間に検査対象となつた総数は1,391例で、このうちINH, PAS あるいはSMに耐性ありと判定された初回耐性例は330株であつた。したがつて7年間の平均初回耐性頻度は23.7%である。

2. 初回耐性頻度を薬剤別にみると、INH 耐性とくにINH 単剤耐性が最も高く、1965年以降前者は20%台、後者は10%台の高率を保つて年次別に増加傾向を認めた。これに反し、PAS およびSMの耐性頻度はともに10%内外にとどまり、年次的な著しい変動を認めなかつた。

3. 初回耐性株における耐性 proportion を観察すると、PAS 耐性では不完全耐性例が多く、SM 耐性では完全および不完全耐性がほぼ同数であつた。INH 耐性では、近年完全耐性の増加がみられ、SM型にやや近似している。

4. 主要3剤に耐性なしと判定された131株について、再検査によつてそれぞれのINH, PAS およびSMのMICを求め、標準株としてのH₃₇RvのMICと比較したが、これらの菌株では、約半数に各薬剤に対する感受性の低下が認められた。

5. 接種菌量の差による耐性率は、Normal inoculumよりDilute inoculumのほうが低い。

6. 以上の成績について、諸外国の報告と対比しながら、若干の考察を加えた。

終りにのぞみ終始ご指導ご校閲を賜つた李燦世博士、権彝赫教授および日本国立予研の室橋豊穂博士、小関勇一博士に深甚なる謝意を表します。また本調査に協力いただいた各道検査所の所長、中央結核検査所の技士皆様に感謝いたします。

本論文の要旨は第1回アジア太平洋胸部疾患学会(APCDC)で発表した。

文 献

- 1) Rist, N., Youmans, G. P., Meissner, G., Bonnicke, R. and Jensen, K. A.: Bulletin of the International Union against Tuberculosis, Vol. XXVIII, No. 1-2, 1958.
- 2) Runyon, E. H.: Am. Rev. Resp. Dis., 79: 663, 1958.
- 3) Laboratory Methods for Clinical and Public Health, Mycobacteriology: U. S. Dep't of Health, Education and Welfare, Public Health Service.
- 4) Mitchison, D. A.: Training Materials from British Medical Research Council, London.
- 5) 朴性玉: 結核および呼吸器疾患, 5: 72, 1958(韓国).
- 6) 大里敏雄他: 結核, 43: 365, 昭 43.
- 7) 日本結核療法研究協議会: 1967年研究過程(4A), 入院時薬剤耐性に関する研究報告書, 103~153.
- 8) 日本厚生省: 1968年結核実態調査結果.
- 9) 台湾省: 1967年結核実態調査結果.
- 10) Chaves, D. A. et al.: Am. Rev. Res. Dis., 84: 647, 1961.
- 11) Hobby, G. L.: Am. Rev. Res. Dis., 86: 839, 1962.
- 12) Hobby, G. L.: Am. Rev. Resp. Dis., 94: 703, 1966.
- 13) Fox, W. et al.: Tubercle, 38: 71, 1957.
- 14) A Survey by the Public Health Laboratory Service: Tubercle, 42: 308, 1957.
- 15) Miller, Fox, W., Leeford, Mitchison; Tubercle, 47, 1966
- 16) Meissner, G.: Z. Inn. Med., 41: 389, 1960.
- 17) Rist, N.: Chemotherapy of Tuberculosis, 192.
- 18) Middlebrook: Am. Rev. Tub. Resp. Dis., 69: 471, 1954.
- 19) Peizer, L. R. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 72: 246, 1955.