

## 抗結核剤耐性化の要因(3)

—初回治療の経過と耐性菌出現率—

山 本 正 彦

名古屋大学医学部第1内科

山 本 達 郎

結核予防会愛知県支部

中 村 宏 雄

名古屋第1赤十字病院

受付 昭和46年1月22日

FACTORS RELATING TO THE INCIDENCE OF DRUG  
RESISTANCE FOR ANTI-TUBERCULOSIS  
DRUGS DURING CHEMOTHERAPY (3)\*—Relationship between the Incidence of Drug Resistance  
and the Course of Original Treatment—

Masahiko YAMAMOTO, Michio YAMAMOTO and Hiroo NAKAMURA

(Received for publication January 22, 1971)

In order to clarify the relationship between the appearance of drug resistant tubercle bacilli and the effect of chemotherapy in the course of the disease, the clinical course of 123 previously un-treated tuberculosis patients receiving triple drug combination therapy with SM, PAS and INH were analysed.

The drugs analysed here were SM, PAS and INH and the strains were defined as resistant if there were equal growths of tubercle bacilli on culture media containing 10 mcg SM, 1 mcg PAS or 0.1 mcg INH.

The analysis was performed on the following three groups of patients.

Group A : 26 cases in which the tubercle bacilli were negative at the start of original treatment or converted to negative within 3 months, attaining therapeutic target, though aggravation occurred after cessation of original treatment. The susceptibility of the bacilli at the end of original treatment was substituted by the finding at the time of aggravation. The mean duration of the primary chemotherapy in this group was 17.5 months.

Group B : 55 cases in which the tubercle bacilli were negative or converted to negative within 3 months but pulmonary resection was performed. The susceptibility of bacilli was measured with the bacilli obtained from resected lungs. The mean duration of chemotherapy before operation in this group was 10.4 months.

Group C : 42 cases in which the tubercle bacilli was positive after 6 months chemotherapy. The mean duration of chemotherapy of this group was 12.5 months.

\* From the 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Showaku, Nagoya 466 Japan.

The results obtained were as follows :

1) The incidence of drug resistant cases were 19.2% in group A, 64.4% in group B and 83.3% in group C.

2) The incidence of drug resistant cases was 19.2% when the course of bacteriological findings and that of chest roentgenogram were both excellent, 65.5% when the course of bacteriological finding was good but chest roentgenological finding did not improve, 72.7% when tubercle bacilli did not convert to negative but chest roentgenogram improved, 95.0% when the course of both bacteriological and roentgenological findings were poor.

## 概 言

咯痰中の結核菌の抗結核剤に対する耐性出現の頻度が、対象の背景およびその経過に密接に関連していることは古くから知られているところであり、著者もこれに関して最近一連の報告<sup>1)</sup>を行なっている。また化学療法により排菌陰性化した症例についての、切除病巢中の菌の耐性について調査した成績も数多くみられ、日本における最近のまとまつた成績は結核病理研究会<sup>2)</sup>により報告されている。さらに化療目的を達した後再発がみられた症例の再発時の排菌についても、その耐性を調査した成績<sup>3)</sup>がみられている。しかしながら、症例の経過と耐性獲得の関係という面から総合的に考察した成績は少ない。

本報告は、初回治療における排菌、切除肺中の菌および悪化再発時の排菌の耐性獲得状況についての最近の成績をその症例の経過と対比させながら相互に比較したものであり、治療経過の良・不良が耐性獲得にきわめて大きな影響を与えていることおよび治療経過がきわめて良好な場合には耐性菌の頻度が予想以上に低いことが明らかにされた。

## 研究対象と方法

研究対象はいずれも6カ月以上SM・PAS・INHを使用した初回治療例であり、ほとんどの例はSM・PAS・INHの3剤併用であつたが一部にSM・PAS 2剤併用に続いてPAS・INH 2剤併用を行なつた症例も含まれている。

A群は初回治療の当初から排菌陰性であつたか、または化学療法により3カ月以内に排菌陰性化し、X線所見(学研全X線所見)の改善もみられ化療のみで治療目的を達しえたと考えられる症例である。これらの症例では初回治療終了時の病巢中の菌の耐性頻度を直接知ることは不可能であるが、化療終了後再発を起こした症例についての、再発時の排菌の耐性成績をあてた。A群に属するものは、初回治療および再治療時の全経過の判明している再発例のうち上記の条件を満足する26例であり、その内訳は表1に示すごとく、性は男15例、女11例、年齢は29歳まで16例、39歳まで7例、49歳まで2例、50歳以上1例、初回治療開始時の排菌は陽性16例、陰性10例、X線所見は空洞なし12例、非硬化壁空洞例13例、硬化壁空洞例1例、初回治療の化療期間は6カ月～11カ月8例、12カ月～17カ月6例、18カ月～23カ

Table 1. Background Factors of Each Group

	Sex		Age				Bacilli in sputum*		Cavity*			Duration of chemotherapy					Chest roentgenogram	
	Male	Female	~29 y	~39 y	~49 y	50 y ~	Positive	Negative	No cavity	Nonsclerotic walled	Sclerotic walled	6~11m.	12~17m.	18~23m.	24m. ~	Mean	Improved	Not improved
Group A (Therapeutic target was attained in original treatment, but aggravation occurred later)	15	11	16	7	2	1	16	10	12	13	1	8	6	5	7	17.5	26	0
Group B (Negative conversion of bacilli was obtained within 3 months but pulmonary resection was performed)	33	12	35	8	2	0	11	34	16	28	1	27	11	4	3	10.4	16	29
Group C (The bacilli were positive after 6 months chemotherapy)	32	10	17	9	9	7	40	2	3	31	8	20	19	3	0	12.5	22	20

\* At the start point of original treatment.

月5例, 24カ月以上7例で平均17.5カ月であつた。また治療終了時までの胸部X線所見の経過は全例が改善をみている。

B群は初回治療によつて排菌は3カ月以内に陰性化するかまたは当初より陰性であつたが, なお肺切除が行なわれた例で, この群の耐性頻度は切除肺中の菌の耐性成績をあてた。B群に属する症例は結核病理研究班<sup>9)</sup>により全国から収集された病巣培養を行なつた3,547例の肺切除例よりとり出された上記の条件を満足する45例で, その内訳は表1に示すごとくである。性は男33例, 女12例, 年齢では29歳まで35例, 39歳まで8例, 49歳まで2例で50歳以上はみられていない。初回治療開始時の排菌は陽性11例, 陰性34例, X線所見は空洞なし16例, 非硬化壁空洞例28例, 硬化壁空洞例1例, 初回治療の肺切除までの治療期間は6カ月~11カ月27例, 12カ月~17カ月11例, 18カ月~23カ月4例, 24

カ月以上3例で平均10.4カ月であつた。また肺切除施行時までの胸部X線所見の経過は改善17例, 不変または悪化28例であつた。

C群は初回治療の経過中6カ月を過ぎてもなお排菌がみられる群でその耐性頻度は6カ月以後の排菌についての耐性成績をあてた。C群に属するものは42例で, その内訳は表1に示すごとく性では男32例, 女10例, 年齢では29歳まで17例, 39歳まで9例, 49歳まで9例, 50歳以上7例, 初回治療開始時の排菌は陽性40例, 陰性2例, X線所見は空洞なし3例, 非硬化壁空洞例31例, 硬化壁空洞例8例, 耐性検査の行なわれた菌が排出されるまでの治療期間は6カ月~11カ月20例, 12カ月~17カ月19例, 18カ月~23カ月3例, 24カ月以上は1例もみられず平均12.5カ月であつた。またその時期までに胸部X線所見の経過は改善22例, 不変または悪化であつたものは20例であつた。

Table 2. Incidence of Drug Resistant Bacilli in Each Groups

		Susceptibility of bacilli				% of resistant cases		% of resistant bacilli per drug		
		SSS	SSR*	SRR	RRR					
Group A	Total	21	4	1	0	5/26	19.2%	6/78	7.7%	
	Duration of chemotherapy	6~11 m.	7	0	1	0	1/8	12.5	2/24	8.3
		12 m. ~	14	4	0	0	4/18	22.2	4/54	7.0
	Cavity**	Not present	11	1	0	0	1/12	8.3	1/36	2.8
		Present	10	3	1	0	4/14	28.6	5/42	11.9
	Bacilli in sputum**	Negative	9	1	0	0	1/10	10.0	1/30	3.3
Positive		12	3	1	0	4/16	25.0	5/48	10.4	
Chest roentgenogram	Improved	21	4	1	0	5/26	19.2	6/78	7.7	
	Not improved	0	0	0	0	—	—	—	—	
Group B	Total	16	15	8	6	29/45	64.4	49/135	36.3	
	Duration of chemotherapy	6~11 m.	10	11	3	3	17/27	63.0	26/81	32.1
		12 m. ~	6	4	5	3	12/18	66.7	23/54	42.6
	Cavity**	Not present	11	3	2	0	5/16	31.3	7/48	14.6
		Present	5	12	6	6	24/29	82.8	42/87	48.3
	Bacilli in sputum**	Negative	14	9	6	5	20/34	58.8	36/102	35.3
Positive		2	6	2	1	9/11	81.8	13/33	39.4	
Chest roentgenogram	Improved	6	5	4	1	10/16	62.5	16/48	33.3	
	Not improved	10	10	4	5	19/29	65.5	33/87	37.9	
Group C	Total	7	7	17	11	35/42	83.3	74/126	58.7	
	Duration of chemotherapy	6~11 m.	5	2	10	3	15/20	75.0	31/60	51.7
		12 m. ~	2	5	7	8	20/22	90.9	43/66	65.2
	Cavity**	Not present	1	0	1	1	2/3	66.7	5/9	55.5
		Present	6	7	16	10	33/39	84.6	69/117	59.0
	Bacilli in sputum**	Negative	0	0	1	1	2/2	100.0	5/6	83.3
Positive		7	7	16	10	33/40	82.5	69/120	57.5	
Chest roentgenogram	Improved	6	6	9	1	16/22	72.7	27/66	40.9	
	Not improved	1	1	8	10	19/20	95.0	47/60	78.3	

\* S: Sensitive drug, R: Resistant drug.

\*\* At the start point of original treatment.

耐性検査は SM・PAS・INH について行なわれ SM 10 mcg/ml, PAS 1 mcg/ml, INH 0.1 mcg/ml 以上を耐性とした。

### 研究成績

各群の耐性の頻度は表 2 に示すごとく A 群では耐性症例(1 剤以上耐性)の率は 5/26 (19.2%), 耐性剤の率は 6/78 (7.7%) であり, B 群はそれぞれ 29/45 (64.4%), 49/135 (36.3%), C 群は 35/42 (83.3%), 74/126 (58.7%) で, A 群の耐性の率が最も低く, C 群の率が最も高率であった。

A 群は全体として耐性の頻度が低く, 26 例中 3 剤耐性例は 1 例もみられなかつた。とくに初回治療の当初に空洞のなかつた例は耐性症例の率は 1/12 (8.3%), 耐性剤の率は 1/36 (2.8%) であり, 初回治療当初より排菌なし例はそれぞれ 1/10 (10.0%), 1/30 (3.3%) と耐性の率は低率であった。

B 群は全体として A 群と C 群の中間の成績であったが, 初回治療の当初空洞なし例には 3 剤耐性例はみられず, 耐性症例の率は 5/16 (31.3%), 耐性剤の率は 7/48 (14.6%) と比較的 low rate であり, A 群に近い成績であった。また排菌がみられなかつた例および胸部 X 線所見の改善がみられた例の耐性の率もやや低率であった。

C 群は全体として耐性菌の頻度は最も高く, そのうちでも X 線所見に改善がみられなかつた例では, 耐性症例の率は 19/20 (95.0%), 耐性剤の率は 47/60 (78.3%) で耐性の率はきわめて高く, かつ耐性あり例 19 例中 3 剤耐性例は 10 例, 2 剤耐性例は 8 例, 1 剤耐性例は 1 例で多剤耐性の率が高率であった。

すなわち, 初回治療の化療効果が良好で, 排菌が早期に陰性化し, X 線所見の経過も良好であれば 1 年の化療後における耐性症例の率は 19.2% であり, とくに初回治療の当初空洞がないか, あるいは排菌陰性であれば耐性の率は 10% 以下と考えられる。初回治療の化療効果がやや不良であり, 排菌は早期に陰性化しても胸部 X 線所見の改善がみられない例では耐性症例の率は 65.5%, 反対に X 線所見の改善がみられても, 排菌の経過が良好でないものでは 72.7%, 排菌, X 線所見とも経過が良好でないものでは 95% であった。

### 考案

抗結核剤による化学療法の経過中における菌出現の頻度は化療期間が長いほど, 治療当初の病型が重いほど, また化療経過の不良なほど高いとされている。これらのうちとくに重要なものは化療開始後の排菌の経過であり, このことは結核菌の耐性化が突然変異菌の選択によることを考えれば排菌の続くことによつて現わされる菌量の多さが重要なことは当然なことであろう。この意味

で排菌が多く続いた C 群において耐性菌の頻度が最も高いのはよく了解されることである。このうちでも胸部 X 線所見の改善がみられたものと, みられなかつたものに差があり, 胸部 X 線所見の改善が見られた群の耐性頻度は比較的低く, 改善の見られなかつた群の耐性頻度はきわめて高率であった。

切除肺中の菌の耐性についての最近の成績は結核病理研究班<sup>9)</sup>による全国集計があり, これによれば治療開始時および切除時に空洞のない例では 33.3% が耐性化し, 治療開始時および切除時に空洞あり例では 68.4% が耐性化しており, 切除肺中の菌の耐性頻度も病型および経過に関係があることが示されている。これらのうちから菌の経過がきわめて良好であった例のみについて検討したのが B 群であるが, 全体よりみれば, 耐性の頻度はかなり高く, たとえ排菌についての経過が良好であつても後に肺切除を必要とするような症例においては, かなりの頻度で耐性菌がみられると考えられる。しかしこのうち初回治療開始時に空洞のなかつた 16 例(うち 12 例は切除肺においても空洞なし, 4 例は空洞がみられた)は耐性の頻度が低く, これらの例は A 群に近く, 外科治療と内科治療の接点にあつたような症例と考えられる。また排菌の経過が良好でなく X 線所見の経過が良好であつた症例における耐性の頻度が, 排菌の経過が良好で X 線所見の経過が良好でない症例における頻度より高いのは耐性菌出現における菌の優位性を示していると考えられる。

再治療例は一般に耐性の頻度が高いとされているが亀田<sup>1)</sup>によれば, 初回治療の初めおよび再治療の初めに空洞のない例では, 化療 1 年未満の例で耐性の率は 6.7%, 1 年以上で 25.0%, とともに空洞ありでは 55.9%, 75.0% であり, 病型により大きな差を認めている。また著者の一人山本<sup>9)</sup>は, 再治療例中でも治療目的達成の後に再発した例について再発時の耐性を検討し, 再発例では一般に耐性が低く, とくに初回治療開始時に空洞がない場合は, 再発における再治療時においても一次剤が使用可能としている。今回の C 群はそれとほぼ同じであるが, 初回治療の経過がきわめて良好な例ではかなり長期間(平均 17.5 カ月)の化療が行なわれても耐性の頻度はきわめて低率であったことは注目される。

### 結論

初回 SM・PAS・INH 治療の経過中における薬剤耐性の出現率を, 初回治療後再発時の排菌, 切除肺中の菌および初回治療の経過中の排菌について検討した。

ほぼ 1 年間の化療後における耐性症例の率は, 初回治療の化療効果が排菌, X 線所見ともきわめて良好であれば 19.2%, 排菌の経過は良好, X 線所見の経過が良好でなければ 65.5%, X 線所見の経過が良好で排菌の経

過が良好でなければ 72.7%，ともに良好でなければ 95.0% であつた。

文 献

1) 山本正彦・中村宏雄・稲垣博一：結核，45：349，

昭 45.

- 2) 山本正彦：結核，45：359，昭 45.
- 3) 結核病理研究班：結核，45：143，昭 45.
- 4) 亀田和彦：結核，43：265，昭 43.
- 5) 山本達郎：結核，43：515，昭 43.