

SM, INH, PAS の臨床耐性限界

馬場治賢・吾妻洋

国立療養所中野病院

受付 昭和 47 年 7 月 3 日

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE CRITICAL DRUG
RESISTANCE CONCENTRATION OF SM, INH AND PAS*

Harukata BABA and Yo AZUMA

(Received for publication July 3, 1972)

To decide the clinical significance of the critical drug resistance concentration, studies were done from two aspects. One was an approach from the distribution of naturally resistant variant of the wild strains and another was the one from the clinical view point. The technique used was the proportion method of Canetti, using 1% Ogawa medium with cork stop.

Proportion of resistant variants to SM, INH and PAS was measured on strains isolated from previously untreated patients. Considering the variation of the proportion between cases in each drug concentration the, variation of the same strain measured at different days or lots (Table 1), and the decreasing trend of the median value of colonies shown in Fig., it seemed reasonable to take 4 mcg of SM, 0.1 mcg of INH and 0.5 mcg of PAS as critical concentrations.

For clinical investigation, the grade of drug resistance was divided into 4 categories; that is, sensitive, criteria 1, 2 and 3 as presented in Table 2.

A study was done on cases treated for more than 6 months with 3 major primary drugs and have only one drug resistance of each criteria. Minimal cases were excluded from this study as all of them converted to negative regardless of resistance (Table 3).

According to this study, the treatment failure was found in 0.4% of the sensitive, and 8.3% in criteria 3 among the original treatment group but there was no statistically significant difference, while among the retreatment group, significant difference was found between sensitive and criteria 2 (Table 6). Accordingly, it seemed to be reasonable to take criteria 2 as a critical concentration from clinical stand points.

Concerning bacillary relapse, temporally or permanent (Table 7), there was a significant difference between sensitive and criteria 3 of the original treatment group and between sensitive and criteria 1 of the retreatment group.

The relation between the period of chemotherapy and resistance was examined from the previous history taken at the time of hospitalization. The number of drug resistant cases according to criteria 3 was too few in number among cases after one year or more treatment with SM, INH and PAS, alone or combined and resulted in failure (Table 8). Similarly, many of hospitalized cases did not become resistant according to criteria 3 in spite of unsuccessful treatment (Table 9).

Considering all these facts, we concluded that the clinically significant critical drug resistance concentration by using 1% Ogawa medium with cork stop is one percent or more of the following drug concentration; 10 mcg of SM, 0.2 mcg of INH, and 1 mcg of PAS. But it is

* From the Nakano National Chest Hospital, 3-14-20, Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

also recommendable to take 4 mcg of SM, 0.1 mcg of INH and 0.5 mcg of PAS as subcritical concentrations.

臨床耐性限界は耐性の定義いかんと、培地の種類、測定方法によつてかなり異なりうる。たとえば高耐性剤を使用しているも腸結核の発病は予防しうるし、耐性剤を使用している場合は中止した場合に比しシェーブの起り方が少ない。効果が全くなくなる点を限界とすることもあろう。病巣の重症度あるいは排菌量、あるいは臓器の種類によつても異なりうる。技術面では接種菌量が最も問題である。しかも一定重量の菌を接種しても発生する集落数はかなりバラツキている。本文では、耐性限界を肺結核の治療上菌の陰性化に最も効果ある限界と定義し、検査法は proportion method¹⁾ によつた。

研究 方法

2つの面から検討した。1つは未治療例の自然耐性菌についてであり、他は臨床面からである。

I. 自然耐性菌について

まったく薬剤にふれたことのない H₃₇Rv と今までまったく未治療の患者からの分離菌について検討した。後者の場合その感染源の菌は薬剤に接したものであつたかもしれない。

準備：H₃₇Rv は Dubos 2~3 週培養の菌を、未使用患者よりの分離菌は Dubos 培養菌または小川培地にうえついで4週目の集落より 1 mg または 10 mg/ml 菌液を作つて原液とした。いずれの場合も 10⁻⁸ まで 10 倍間隔の希釈菌液を作つた。薬剤含有培地は SM については 2, 4, 10, 20, 200 mcg/ml, PAS については 0.25, 0.5, 1, 10 mcg/ml, INH については 0.05, 0.1, 0.2, 1, 25 mcg/ml を含有せしめた。1% 小川培地、コルク栓付きである。

実施：対照ならびに各薬剤含有培地 2 本あてに各希釈濃度の菌液を 0.1 ml ずつ接種し 4 週および 6 週目に判定した。対照では 10⁻⁴~10⁻⁸ の間に 2 桁の集落数を得たが、薬剤含有培地特に低濃度の場合にはバラツキが大で、1例につき 70~100 本の培地を用いたにかかわらず菌数をつかめぬことが少なくなかつた。表 1 には 6 週判定の成績を示した。また一部高濃度の薬剤の場合は 10 倍の培地を含有するルーのコルペンに原液を 1 ml 接種した。H₃₇Rv については異なる lot の培地に 4 回実験した。未使用者については 7 つの異なる lot の培地に 23 回実験した。同一人で 2 回行つたもの 5 例、1 回のみもの 13 例である。

対照の集落数は 10⁵~10⁹ であつたが、表には計算によつて 1×10⁶ コの菌になるように調整した。

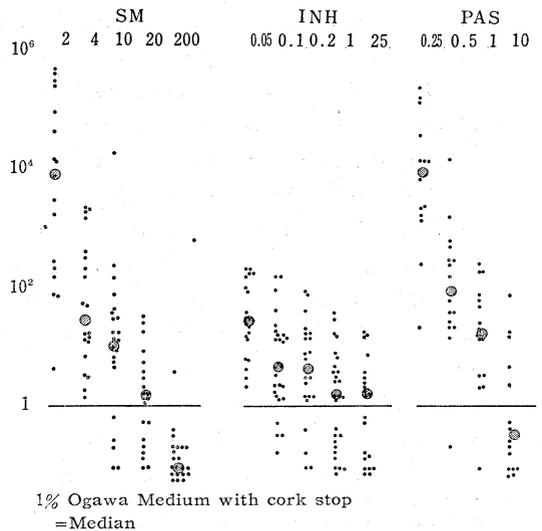
成績：各薬剤含有培地でのバラツキは低濃度ほど著明で特に SM, PAS は INH に比し高度であつた。たとえば SM 2 mcg では最小は 6 コ、最大は 6.7×10⁵ で中間値は 6,000 コであつたが 4 mcg では最小は 1, 最大は 3×10³ で中間値は 40 であつた。同じ lot の培地での実験ではバラツキは比較的少なかつた。また H₃₇Rv は患者菌に比しバラツキが少なかつた。同一例でも 2 回行くと時に高度のバラツキがみられた。ところでバラツキは SM は 4 mcg 以上, PAS は 0.5 mcg 以上の濃度ではやや少なくなつている。INH では全般的にバラツキが比較的少なかつた。もし対照の集落数を 100 コとすると図の 10⁴ の線より上方でみられる通り SM 4 mcg, INH 0.1 mcg, PAS 0.5 mcg 以上の濃度では集落数はまったくないかわずかであるが、対照が 10⁴ コの集落数だと、10³ の線より上方となり INH は 0.2 mcg で菌はまったくないが、SM は 20 mcg, PAS は 10 mcg ではじめて集落が全例 0 となる。

また中間値でみると SM 2 mcg では 6,000 コ, 4 mcg では 40 コ, 10 mcg では 10 コと急激に 4 mcg の所で減少している。PAS では 0.25 mcg で 9,000 コ, 0.5 mcg で 90 コ, 1 mcg で 20 コ, また INH では 0.05 mcg で 40 コ, 0.1 mcg で 6 コとなつている。

II. 臨床面よりの検討

測定はすべて proportion method によつた。日常検査としては SM は 4, 10, 20 mcg (添加濃度, 以下同

Fig. Resistant Variants of SM, INH and PAS among 10⁶ Bacilli



1% Ogawa Medium with cork stop = Median

Table 1. Resistant Variants of SM, INH and PAS among 10⁶ Bacilli

Lot No.	Patient No.	0	SM (mcg/ml)						INH (mcg/ml)						PAS (mcg/ml)			
			2	4	10	20	200	0.05	0.1	0.2	1	25	0.25	0.5	1	10		
1	1	1×10 ⁶	86	1.3	0.05		0.01	6	1.2	1.3	0.3	0.1						
	2	1×10 ⁶		2.3	0.4		0.004	7.8	3.2	1.4	0.5							
	3	1×10 ⁶	2000	5	0.01		0.002	4.8	1.1	1	0.6	0.2						
	4	1×10 ⁶			2.3	1.2	0.007	17	0.5	0.07	0.01	0	330	0.3	2.9			
	5	1×10 ⁶			1.6	0.06	0.005	3	0.2	0.05	0.02	0.001			0.06			
3	6*	1×10 ⁶	3.8×10 ⁵		3		0.08	36	11	7.8	4	0.7		360	5	3.6		
	7	1×10 ⁶	400	122	14		0.3	94	11	1.7	0.1	0		31	12	0.6		
4	8			10		0.1			6.7		1.3							
	9			18		0.03			2.4		1							
	10	1×10 ⁶		8		1.6			2.6		0.4							
	11	1×10 ⁶		11		1.1			1.1		0.07							
	12	1×10 ⁶				7.7			3.7		0.2							
	13*	1×10 ⁶		450	45	22	0	138	57	27	8.9	4.5		1.3×10 ⁴	11	15	0	
5	14	1×10 ⁶	4500	4.5	0.8	0.2	0	32	6.8	4.5	1.5	0.2	1.2×10 ⁴	420	3.2	0		
	15	1×10 ⁶			120	37	0	200	150	90	53	24	8000	63	17			
	16	1×10 ⁶		570	83	49	0		92	57	20	19	1.6×10 ⁴	160	220	23		
	17	1×10 ⁶			6	0.3	0.3	295	32	21	19	8.2	30	5	0			
	18	1×10 ⁶		10	20	5.4	0.3	91	24	12	5.8	3.5	1.3×10 ⁵	1300	77	0		
	19	1×10 ⁶		2300	330	0.7	0.3	265	21	16	8	3	3000	40	83	67		
	20	1×10 ⁶		20	9.4	0.7	0.1	18	10	8.5	6.5	5.5	3200	30	18	0.2		
	21*	1×10 ⁶		285	20	3	0	45	5	3.7	1.3	1.4	3.2×10 ⁵	77	17	0		
6	22	1×10 ⁶	150	69	9	1	0.2	11	0.5	0.2	0.07	0.03	1000	54	39	0.3		
	23	1×10 ⁶			2.6×10 ⁴		130	200	144	88	46	17	1.6×10 ⁵	1.2×10 ⁴				
	24	1×10 ⁶	8400	2800	56	4.4	0.6	55	18	16	5.3	0.8	780	390	84			
	25*	1×10 ⁶		2700	59	1.2	5.4	46	6.7	4.3	4.1	2.2	410	30	0.7			
7	26	1×10 ⁶		1100	45	9	0.5	43	12	9	4.5	1.8	5.3×10 ⁴	680	215			
	27	1×10 ⁶		69	12	0.4	0.1	7.8	0.7	0.6	0.5	0.02	1100	54	22	0.4		
	Median			40	10	2	0.09	45	6	6	2	2	9000	90	20	0.5		

*: H₃Rv No.14 and 23, No.16 and 26, No.18 and 24, No.19 and 27, No.20 and 22 are the same strains. The true number of control colonies is 10⁵-10⁹, but it is adjusted to 1×10⁶ by mathematical calculation. Lot No.1, 4, 5 and H₃Rv were cultivated from the Dubos medium and the others were from Ogawa medium.

Table 2. Criteria of Resistance

Criteria	SM mcg/ml			INH mcg/ml			PAS mcg/ml	
	4	10	20	0.1	0.2	1	0.5	1
Sensitive	1%>			1%>			1%>	
1	1%<			1%<			1%<	
2		1%<			1%<			1%<
3			50%<			50%<		50%<

Table 3. Background Factor

Sensitive	Original treatment					Retreatment				
	Total	Exclusion	A	B	$\frac{A}{A+B}$ (%)	Total	Exclusion	A	B	$\frac{A}{A+B}$ (%)
Far.	156	7	134	15	90	99	1	83	15	85
Mod.	438	9	404	25	94	209	3	181	25	88
Min.	151	4	138	9	94	48	1	40	7	85
Total	745		676	49	93	356		304	47	86
Criteria 1										
Far.	12	1	10	1	91	22	2	18	2	90
Mod.	28	1	24	3	92	25	1	21	3	83
Min.	10	2	7	1	87	8	2	5	1	83
Total	50		41	5	89	55		44	6	88
Criteria 2										
Far.	9	1	3	5	37	80	18	15	47	24
Mod.	28	2	17	8	68	70	16	22	32	41
Min.	12	2	7	3	70	9	0	6	3	66
Total	49		27	16	64	159		43	82	34
Criteria 3										
Far.	23	1	6	16	22	280	86	17	177	9.3
Mod.	61	5	18	38	32	268	70	19	179	9.6
Min.	26	5	10	11	48	36	19	3	14	17.6
Total	110		34	65	34	584	175	39	370	9

Criteria 1=criteria 1 resistant and criteria 2 sensitive.

A=treated for more than 6 months with SM·INH·PAS.

B=treated for less than 6 months with SM·INH·PAS.

Exclusion: Cases treated with 2 or less primary drugs or with secondary drugs from the beginning. Resistant cases to 2 or more drugs in each criteria who were treated for more than 6 months with SM·INH·PAS.

じ), INH は 0.1, 0.2, 1 mcg, PAS は 0.5, 1 mcg とし対照には 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} mg/dl の菌液を, 薬剤含有培地には 10^{-2} , 10^{-3} mg/dl の菌液を 0.1 ml ずつそれぞれ 2 本の培地に接種し, 耐性培地に出現する集落数が対照の何%に相当するかをわかるようにした。判定は通常 4 週とし, 対照の集落が微細で 4 週判定不能場合に限り 6 週判定とした。1966 年 1 月初めから 1970 年 12 月末日までに当院に入院, 入院時菌陽性のものは未治療例 644 例, 入院前 14 日以内の化療例 310 例 (合せて初回群とする), および 15 日以上使用したもの (再治療群とする) 1,154 例計 2,108 例であるが, このうち下

記条件のもののみを対照とした。すなわち 3 者併用を 6 か月以上使用したもののうち感性例全例, 耐性例は各基準の 1 剤耐性例のみに限った。2 剤以上への耐性例で 6 か月以上 3 者併用を行つたものは数が少なくまた各群まちまちであった。

また Min. は全例陰性化していたのでこれも除外した。初めから二次薬を使用した例, 一次薬 2 剤のみの例も除外した。

耐性基準を 4 段階に分けた。すなわち感性とは SM 4 mcg, INH 0.1 mcg, PAS 0.5 mcg に 1% 以下の菌の場合, 基準 1 はこれらの濃度に 1% 以上の場合, 基準 2

は SM 10 mcg, INH 0.2 mcg, PAS 1 mcg に 1% 以上, 基準 3 は SM 20 mcg, INH 1 mcg, PAS 1 mcg に 50% 以上とした (表 2)。

背景因子

各規準ごとに NTA 分類, 初回・再治療および治療期間別に分けた。できるなら同じ病状のもののみで比較することが望ましいが, 例数が少なくまとめて比較せざるをえなかつた。ただ Min. では 3 者を 6 カ月以上使用した例は全例陰性化していたのでこれを除外し Mod. と Far. とを一まとめにした。Mod. と Far. との割合は Mod. を 1 として表 6 に示した。初回群では感性, 規準 1, 規準 2, 規準 3 の順に 0.3, 0.4, 0.2, 0.3 とほぼ同じ割合に Far. が混じっていた。また再治療群では上の順序に 0.5, 0.9, 0.7, 0.9 となり感性がやや軽かつたが, 規準 1~3 の間には大差はなかつた。

3 者を 6 カ月以上使用した例 (A) と 6 カ月以下しか使用しなかつた例 (B) に分け前者が全体のどのくらいの割合になつたかをみた (表 3)。感性と規準 1 は全体の 80~90% は 6 カ月以上続けているが, 規準 2~3 ではその割合がずつと少なくなり特に再治療群において目立つた。このことは病型分類の割合とともに成績を判定するときに考慮の必要が認められる。

3 者を 6 カ月以下しか使用しなかつたものを分析すると (表 4), 感性例では二次薬に変えたためのものは 20% 前後で主に副作用のためであつたが, 各規準の耐性例では副作用によるものより耐性検査の報告を受取つたこと自体が主原因で, 初回群と再治療群で多少の差はあるが 40~90% にも及びかなりのものが菌が陰性になつてからでも変更されていた。すなわち薬剤を変える直前の菌が 1 回陰性でも陰性化と表現すると病状が重いほど, 耐性規準度が高いほど陰性化は少なく, また初回より再治療例が陰性化が少なかつた (表 5)。表には出ていないが治療期間が短いほど陰性化は少なかつた。

成績

ここでは菌の陰性化とは連続 3 カ月以上培養陰性が続

いたものとした。Min. ではすべての規準で全例陰性化していたのでこれを除外すると, 初回例では感性, 規準 1~3 の順に陰性化に失敗したものは 0.4%, 3%, 4.8%, 8.3% となつていたが統計的には有意差は認められなかつた (表 6)。わずかに感性と規準 3 の間に $0.30 \geq p > 0.20$ の程度の差が認められたにすぎない。

ところが再治療群では上述の順序に 1.6%, 5.1%, 16%, 47% となり統計的には感性と規準 1 との間に $0.30 \geq p > 0.20$ 程度であつたが感性と規準 2 との間には著明な有意差が認められた ($0.001 > p$)。

もつとも無効例は Far. において最も多かつたので各病型ごとに検討すべきであつたが例数が少なく不可能に終わった。

再排菌について

いつたん 3 カ月以上菌が陰性化した後培養再排菌をみた場合を検討した。一時的のことも永続的のこともある。なお治療開始から満 1 年までの再排菌に限つた (表 7)。

Table 5. Bacteriological Status of Cases Treated with SM·INH·PAS for Less than 6 Months

Criteria	NTA	Original treatment		Retreatment	
		Total	Converted (%)	Total	Converted (%)
S	Far.	15	9 (60)	13	3 (23)
	Mod.	25	15 (60)	25	18 (72)
	Min.	9	8 (89)	7	6 (86)
1 (1R, 2S)	Far.	1	0 (0)	2	0 (0)
	Mod.	3	3 (100)	3	1 (33)
	Min.	1	1 (100)	1	1 (100)
2 (2R, 3S)	Far.	5	1 (25)	47	6 (13)
	Mod.	8	6 (75)	32	13 (41)
	Min.	3	1 (33)	3	1 (33)
3	Far.	16	4 (25)	177	8 (4)
	Mod.	38	25 (66)	179	50 (28)
	Min.	11	9 (82)	14	8 (57)

R=Resistant S=Sensitive

Table 4. Cases Treated with SM·INH·PAS Less for than 6 Months

	Sensitive		Criteria 1		Criteria 2		Criteria 3	
	Orig. tr.	Retreat.	Orig. tr.	Retreat.	Orig. tr.	Retreat.	Orig. tr.	Retreat.
Changed to secondary drugs	9(18%)	10(21%)	2(40%)	5(83%)	11(69%)	70(85%)	62(95%)	335(91%)
Discharged	26	19	2	1	3	7	1	17
Operated	5	13	1	0	1	5	1	11
Dead	8	2	0	0	1	0	1	7
Stopped	1	3	0	0	0	0	0	0
Total	49	47	5	6	16	82	65	370

Table 6. Treatment Failure Rate of Cases Treated for More than 6 Months with SM·INH·PAS

Criteria	NTA	Original treatment				Retreatment			
		Total	Far. Mod.	Not converted	Rate	Total	Far. Mod.	Not converted	Rate
S	Far.	134	0.3	0		83	0.5	1	
	Mod.	404		2		181		3	
	Total	538		2	0.4	264		4	1.6
1 (1R, 2S)	Far.	10	0.4	1		18	0.9	2	
	Mod.	24		0		21		0	
	Total	34		1	3.0	39		2	5.1
2 (2R, 3S)	Far.	3	0.2	0		15	0.7	5	
	Mod.	17		1		22		1	
	Total	20		1	5.0	37		6	16.0
3	Far.	6	0.3	1		17	0.9	13	
	Mod.	18		1		19		4	
	Total	24		2	8.3	36		17	47.0

Notice: In the original treatment cases no significant difference was seen between sensitive and criteria 3. In the retreatment cases, significant difference was found between sensitive and criteria 2 (0.001>p). Conversion means culture negative for at least consecutive 3 months.
R=Resistant S=Sensitive

Table 7. Relapse of Bacilli

Criteria	NTA	Original treatment			Retreatment		
		Cases	Relapse Rate		Cases	Relapse Rate	
S	Far.	134	3		83	1	
	Mod.	404	5		181	1	
	Total	538	8	1.5	264	2	0.8
1 (1R, 2S)	Far.	10	0		18	2	
	Mod.	24	1		21	2	
	Total	34	1	2.9	39	4	10.2
2 (2R, 3S)	Far.	3	0		15	3	
	Mod.	18	1		22	5	
	Total	21	1	4.7	37	8	21.5
3	Far.	6	1		17	0	
	Mod.	18	5		19	2	
	Total	24	6	25	36	2	5.7

*=Bacilli relapse, temporary or permanent, which happened within one year after consecutive 3 months negative status.
Significant difference between sensitive and criteria 3 was seen in original treatment cases.
Significant difference between sensitive and criteria 1 was seen in retreatment cases.

Min. では初回群のただ1例にみられたのみであるので Mod. Far. についてのみ検討した。

初回群では感性と規準3との間にのみ著明な有意差 (0.001>p) が認められた。

再治療例では感性例と規準1との間にすでに高度の有意差 (0.001>p) が認められた。

次に治療を1年以上続けているにもかかわらず菌が陰性化しない例すなわち臨床的には明らかに耐性になつていられる例について考察した。

第1にはわれわれの全症例について入院時の問診からみた治療の使用期間と耐性度を示すと表8の通りである。

すなわち SM では使用前規準3のものは5.7%で6カ月および1年は15%, 28%となる。規準2では前は9%, 6カ月, 1年目にはそれぞれ30%, 61%となる。また規準1では15%, 45%, 63%である。INH についてみると規準3では上の順序で3%, 18%, 39%であり、規準2では10%, 45%, 85%, また規準1では12%, 49%, 88%となる。

次に1972年2月の当院入院中の全患者中菌が常に陽性でINHを連続1年以上使用していた例についてみると表9の通りでINH 1mcgにはまったく感性のものが2%もあつた。しかもこれらはすべてINH 0.2mcgには耐性であつた。SM, PASでは菌が連続陽性なのに続けて1年以上使用していた例がなかつたのでここに示すことはできなかつた。

総括ならびに討論

薬剤耐性の臨床的意義に関し種々の意見が分かれている。多くの人は耐性は治療の指標としてきわめて有意義と考えているが、中にはたいして意義を認めていないものもある²⁾。

また臨床耐性限界についてはあまりにも相違が多すぎる。1960年 Rist と Crofton が世界17カ国, 72の

Table 8. Prevalence of Resistance According to Each Criteria and Period of Chemotherapy with SM·INH·PAS Recorded from the Previous History Taken at the Time of Hospitalization

Criteria	SM			INH			PAS		
	None	6 months	One year	None	6 months	One year	None	6 months	One year
S (%)	85.5	55	24	87.8	50.5	12	89.1	69.5	37
1 (%)	14.5	45	76	12.2	49.5	88	10.9	30.5	63
2 (%)	9.2	30	61	9.7	45	85	9.5	28.6	60.2
3 (%)	5.7	15.3	28.5	3.3	18.4	39.5	6.3	19	43
Total cases	774	132	419	823	87	558	810	105	491

Notice: In this case criteria 1 includes criteria 2 and 3.

S=Sensitive

Table 9. Prevalence of Resistance to 1 mcg of INH in Hospitalized Patients with Persistent Bacilli Discharge Who Were Treated Continuously with INH for More than One Year (58 cases surveyed at Feb. 1972)

Always sensitive to 1 mcg	12 (20.6%)
Constantly resistant to 1 mcg	27 (46.5%)
Temporarily resistant to 1 mcg	19 (22.8%)

Notice: Cases sensitive to 1 mcg showed constant resistance to 0.2 mcg.

Certer への質問調査によれば³⁾ SM については 1~200 mcg, INH では 0.1~10 mcg, PAS では 0.2~10 mcg に及んでいる。これは臨床耐性限界をどのように考えるかによつて異なると思われる。

われわれは菌の陰性化に最も強力に働く限界は何かに重点をおいて2つの面から検討した。その第1は自然耐性菌の分布である。多数の菌が分裂する際に高濃度の薬剤に変異耐性菌が生ずることは古くから知られているが^{4)~7)}、われわれは Canetti らのすぐれた業績⁴⁾に従い、まったくの未使用者より分離した菌および H₃₇Rv について 10⁵~10⁹ の菌を接種することによる変異耐性菌の分布を検討した。

第1に低濃度ほどパラツキが大きく、同一人でも日を変え、ことに培地の lot を変えて行くと非常なパラツキがみられた。SM は 2 mcg, INH は 0.05 mcg, PAS は 0.25 mcg で特にパラツキが大きい。PAS では同一人のパラツキは比較的少なかったが全体としては最もパラツキが高濃度まで及んだ。パラツキが大きいことはその濃度の成績が検査のたびに異なることを意味し、この所を臨床耐性限界値にとると誤りのもととなる。また一方臨床では低耐性値でも効果が失われていることが知られているうえに⁸⁾⁹⁾、低耐性にしかなることができぬ例が少なくないゆえ、できるだけ低い耐性値を知ることが必要である。最近では Löwenstein-Jensen 培地を用いる方法では SM 4 mcg, INH 0.2 mcg, PAS 0.5 mcg を臨床耐性限界とするものがヨーロッパでは圧倒的であ

る⁹⁾。そこで低い薬剤濃度の所では対照に対する薬剤培地上の菌の割合を高くとり (たとえば INH 0.1 mcg では 10% 等)、高い薬剤濃度ではこの割合を低くとる (0.2 mcg では 1% 等) ような2段階構えが望まれる。

次に中間値でみると耐性菌が急激に減少する所は SM では 2 mcg から 4 mcg の間であり、INH では 0.05 mcg から 0.1 mcg の間また PAS では 0.25 mcg から 0.5 mcg の間であつた。ここがわれわれの感性と規準1との境である。

第2に臨床面からの検討であるがもし1剤治療がせめて2剤併用なら解析はそれほど困難ではなからう。しかし現在わが国では大多数例において3者併用が行われているので3者併用例のみについて検討した。

全体を感性、規準1、規準2、規準3の4群に分けた。なおこの回は例数の関係上各規準の1剤耐性例のみについて検討した。感性は問題ないが規準1では1剤のみが規準1耐性で他の2剤は感性である。規準3でみると1剤は規準3であるが他の2剤は感性のことも規準1あるいは規準2の耐性でありうる。また菌陰性化率については3者併用を6カ月以上続けたもののみを対照とした。二次薬に変更したり、手術、死亡その他のため6カ月以内に3者を中止したものは除外した。3者を6カ月以上続けえたものは (表3)、感性群や規準1では全体の90%前後であつたが、規準2では初回64%、再治療34%であり、規準3ではそれぞれ34%、9%であつた。これらの大部分は二次薬に早期に変更したためで、感性群では主としてPASの副作用であつたが、その他の場合は耐性検査成績の報告そのものため変更されていた。表5にみられるように菌が陰性になつていても変更されたものが少なくない。6カ月以内に3者を中止したもので菌陽性例は治療期間が短いほど、病状が重いほど、耐性規準度が高いほど多かつた。

それゆえに6カ月以上続けたものは選ばれた例でその成績はかなり偏つているといわねばならぬが、どちらかといえば耐性度が高いほど陰性化の希望ももたれるものが長く続けられたように思われる。

いずれにしてもこのような背景のもとに3者併用の成績をみると、菌の陰性化に失敗したものは(表6)初回群では感性、規準1~3の順に0.4%, 3%, 5.1%, 8.3%であるが感性と規準3との間にも有意差はなかつた。ところが再治療群では感性と規準1との間には有意差はないが、感性と規準2との間には著明な有意差が認められた。

次に再発についてみると(表7)、初回群では感性と規準1および2の間には有意差はないが、規準3との間には著明な有意差が認められた。また再治療においては感性と規準1との間にも著明な有意差が認められた。

次に確実とはいえないが病歴上からみてかりに規準3を臨床耐性限界にとると、1年以上SM, INH, PASをいろいろの組合せて続けていしかも菌陽性なのにSMは28%, INHは39%, PASは43%しか耐性になっていない。規準2ならこの値は61%, 85%, 60%で規準1にかなり近い。

島尾¹⁰⁾は療研の成績から初回例においては指針で感性なものはより低い濃度に耐性なものと間に有意差はないと言っているが、われわれの例では感性と規準3との間にも有意差はなかつた。ただわれわれの例は選ばれた例であることを考慮する必要がある。

ところが再治療では十分の考慮がなされていない。実地臨床にあたって最も多く当面し困惑を感じるのはいし再治療である。しかも再治療例では指針の耐性度に達することができないものが数多く存在する。

初回治療と再治療では耐性が異なつてよいことはCanetti¹¹⁾らも述べているところで、その根拠は初回ではその血中濃度がその耐性度以上の濃度になれば効果があるが、治療によつて耐性となつた例は血中濃度がそれ以上の濃度に達しえないためと解釈している。

結 論

1. SM, INH, PASの臨床耐性限界を決めるため未治療例の自然耐性菌の分布と臨床面の両方面より検討した。

2. 自然耐性菌の分布よりは各症例ごとのあるいは同一人の異なる測定の際のパラッキの幅、および中間値の減少度からSMでは4mcg, INH 0.1mcg, PAS 0.5mcg 当りが耐性限界として適当と思われた。

3. 临床上3者併用を6ヵ月以上行つた症例で菌陰性

化に失敗したものからみると、初回例では感性例と規準3との間にも有意差はないが、再治療例では規準2との間に著明な有意差があり(すなわちSM 10mcg, INH 0.2mcg, PAS 1mcg以上)、ここを耐性限界とするのが適当と思われた。

なお菌の再排菌を指標とすると初回では感性と規準3との間に著明な有意差があり、再治療では感性と規準1との間に著明な有意差が認められた。

4. 入院時の問診からみた治療期間と耐性度との関係を見ると規準3では1年以上治療を行つた例で菌陽性にかかわらず耐性者の数があまりに少ない。

5. 同様に入院中の患者でても排菌が続き治療効果が失われているにかかわらず規準3の耐性度に達しえぬものが少なくなかつた。

以上を考慮するとコルク栓付き1%小川培地を用うる耐性検査法においてはSMは10mcg, INHは0.2mcg, PASは1mcgに1%以上を臨床耐性限界とするが、SM 4mcg, INH 0.1mcg, PAS 0.5mcgも考慮することが望まれる。

稿を終るに当たり自然耐性菌の問題を担当していただいた二村久技官および面倒な耐性検査を一手に引受けていただいた斎藤千別技官に深く感謝する。

文 献

- 1) Canetti, G. et al.: Rev. de la Tub. et Pneumol., 27: 217, 1963.
- 2) Crofton, J.: Bull. Un. Intern. Tuberc., 26: 146, 1956.
- 3) Rist, N. and Crofton, J.; Bull. Un. Intern. Tuberc., 30: 2, 1960.
- 4) Canetti, G. et al.: Ann. Inst. Pasteur, 101: 28, 1961.
- 5) Cohn, M. L. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 70: 465, 1954.
- 6) Middlebrook, G.: Amer. Rev. Tuberc., 65: 765, 1952.
- 7) 堀三津夫: 胸部疾患, 4: 34, 1960.
- 8) Crofton, J.: Bull. Un. Intern. Tuberc., 27: 220, 1957.
- 9) Mme Stewart: Bull. Un. Intern. Tuberc., 37: 205, 1966.
- 10) 島尾忠男: Tubercle, 51: 152, 1970.
- 11) Canetti, G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 92: 695, 1965.