

<通 信>

結核菌のRFP耐性形式について

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 48 年 8 月 7 日

「結核」48 巻 6 号 247 頁, 1973 年 6 月。「Kirchner 半流動培地における結核菌の Rifampicin に対する臨床耐性の境界値と耐性獲得形式について」(新潟県 RFP 共同研究耐性検査班——以下新研と略)の結論の 1 つに次のごとく記載されている。「臨床例の Kirchner 半流動培地における RFP の耐性獲得形式には, single step-pattern の症例も少数に認められるが, multi step-pattern で高度の耐性を獲得してゆく症例のほうがより多く認められた。」この結論は, 考察に, 私どもの結核菌の RFP 耐性形式は single step-pattern であるとする研究と対比しつつ述べられているので, あたかも私どもの成績と違った成績が得られたかのごとき印象を与える。しかし, 以下に述べるように事実はそうではない。すなわち, 一般の誤解を招く点があると思われるので, この一文を草した次第である。

耐性形式(耐性獲得形式)の研究は, Demerez¹⁾にはじまり, Bryson & Szybalski²⁾, 東村³⁾などによつて主に研究されている。その研究方法は, 固形培地を使用して定量的に生菌単位を数え, 生残曲線(survival curve)を作る方法が, Demerez 以来一貫して使用されている。換言すれば, 単個集落由来菌株の生残曲線を作らなければ, 耐性形式について言及できないのである。私どもの RFP 耐性形式の研究もこのような方法によつたものである⁴⁾。

ひるがえつて, 新研の研究成績をみると, たんに Kirchner 半流動寒天培地を使用して耐性検査を行い, mass population の耐性度を観察しただけのものである。したがつて, 得られた成績はたんに「耐性度の推移」であつて, 従来の定義では「耐性形式」と呼ばれなかつたものである。したがつて, 私どもの「耐性形式」と新研の「耐性形式」とは違うものであるので, この両者を比較することは不合理と思われる。

私どもは前に臨床例の RFP 耐性出現の経過を観察し

て, FRP 耐性度が一挙に上昇することが多いことを観察したが⁴⁾⁵⁾, この観察をもつて single step-pattern であると結論したのではない。Single step-pattern なる結論は, 「医療」⁴⁾に記載した労多い定量的解析の結果から得られたものであつて, この結果と臨床的観察とが一致することを述べたにすぎない。すなわち臨床的観察の結果も, 「single step-pattern が存在することを示唆している」(結核, 47:117, 1972), または「この所見も single step-pattern の耐性形式と一致する」(医療, 26:1118, 1972)としているのであつて, 臨床例で RFP 耐性度が一挙に上昇した例をみて, 直ちに single step-pattern と結論したものではない。

一般の臨床検査に使用される方法で耐性度をみてゆくと, 中間段階の耐性度は pattern に関係なく必ず見出されるものである。ただし multi step-pattern の際には必ずみられるが, single step-pattern の場合にも頻度は少ないが認められる。Single step-pattern の場合でも実験条件が不安定なほど起りやすい。すなわち測定誤差によるものである。RFP の場合, 中間段階に発育した集落をとつて生残曲線を描いてみると, 生残曲線は感性株と同じ型か, または高耐性型かのいずれかに分かれる。これが, 私どもが RFP 耐性を single step-pattern とした理由である。RFP 耐性が multi step-pattern であるというためには, Demerez¹⁾が penicillin 耐性で観察したとき耐性形式の存在を証明しなければならない。

文 献

- 1) Demerez, M.: J. Bact., 56: 63, 1948.
- 2) Bryson, V. and Szybalski, W.: Adv. Genetics, 7: 1, 1955 (Academic Press, New York).
- 3) Tsukamura, M.: Jap. J. Tuberc., 9: 43, 1961; 昭和 36 年日本結核病学会総会特別講演, 1961.
- 4) 東村道雄: 医療, 26: 1116, 1972.
- 5) 東村道雄: 結核, 47: 113, 1972.

<通 信>

結核菌のRFP耐性形式について

田 村 昌 敏

新潟県 RFP 共同研究耐性検査班

受付 昭和 48 年 9 月 17 日

東村博士のご意見に対する見解を求められましたので、私見を述べてお返事にかえたいと思います。

ご意見をいただくようになりましたのは、「耐性獲得形式」, single step-pattern, multi step-pattern 等の言葉を, Demerz V. Bryson et al., 東村らにより提唱, 実施されている方法, すなわち固形培地 (いずれも卵培地) を使用し, 単個集落由来菌株の生残曲線を作る方法にのつとらず, 臨床的に耐性獲得の推移の成績に基いて用いたことにより, 混乱を招いたものと思われま

したがいまして, 拙著の中において「Kirchner 半流動培地を用いて耐性検査を行い, RFP の耐性獲得の推移を観察してゆくと, single step-pattern の症例も少数認められるが, multi step-pattern の症例のほうがより多く認められる」という表現が, 誤解を招くものであれば, 「K 半流動培地を用いて耐性検査を行い, RFP の耐性獲得の推移を観察してゆくと, 一挙に耐性が上昇する症例も少数認められるが, 幾段階かを経て耐性度の次第に上昇してゆく症例のほうがより多く認められる」としたほうがよかつたかもしれません。

私どもは十数年前, 小川培地による耐性検査の成績に著しいバラツキの認められるため数種の抗結核剤について, 各種の因子の耐性検査成績に及ぼす影響につき, わが国で一番広く用いられている小川培地と, 最も安定した耐性成績を現わす K 半流動培地 (賀来隆二: 結核, 38: 517, 1963) を用いて, 両培地における成績のささやかな比較実験を続行してきた次第であります。

したがいまして, 言葉の使い方につきましては, 訂正することもやぶさかではありませんが, K 半流動培地を用いて観察されました「幾段階かを経て耐性度の次第に上昇してゆく症例のほうがより多く認められる」という臨床上の結論は, 事実でありまして, 事実を事実として報告したのであります。

また, この結論をもつて, 直ちに博士の得られた臨床

的観察の結果と食い違う, と断定されることも早計であると考えられます。というのは, このように異なつた成績の得られた原因は, 拙著の考案にも述べておきましたように, 使用培地の相違によるものと思われるからです。

SM が卵培地を用いて耐性検査を行つた場合, 卵黄に吸着されて力価が著しく低下することが, 梅沢浜夫博士によつて報告され, 更に小川培地の開発者であられる小川辰次博士はじめ多くの権威者により, アミノ配糖体をはじめ CPM, VM 等の抗結核剤の耐性検査に卵培地が適当でないことが, つとに認められているのは衆知の事実であります。

博士は「臨床的観察の結果も single step-pattern が存在することを示唆している」または「この所見も single step-pattern の耐性形式と一致する」と, 断定的な表現で臨床的観察の結果を記載しておられます。しかし, 拙著の中で述べておきましたように, RFP の MIC は K 半流動培地における 1 mcg/ml は小川培地における 40~100 mcg/ml に相当するのでありますから, 小川培地を用いて実験されれば, RFP の耐性度があたかも一挙に上昇するかのような結果が得られるのも無理はないことと思われま

私どもは耐性検査に用いる培地そのものに疑問をもち, その素朴な疑問から発して K 半流動培地を用いて実験を行つたのであります。

したがいまして, 東村博士に K 半流動培地を用いてご追試をお願いできれば幸いと存じます。

僭越ではございますが, 「各種の因子が RFP の結核菌最低発育阻止濃度に及ぼす影響に関する研究」を結核に投稿しておきましたので近く掲載されることと存じますから (編集委員会注: 結核 48 巻 10 号 463 頁に掲載) ご高覧いただければ幸甚に存じます。