

原 著

肺結核患者の入院時における薬剤耐性

第1編 1972年の調査成績と前6回の成績の比較

結核療法研究協議会

(委員長 五味二郎, 疫学研究科会長 千葉保之, 細菌学的研究科会長 柳沢 謙)

受付 昭和 49 年 9 月 18 日

A STUDY ON PREVALENCE OF RESISTANCE TO MAJOR DRUGS
AMONG NEWLY ADMITTED PULMONARY TUBERCULOSIS
PATENTS IN 1972

Part 1. Comparison of result in 1972 with those in 1957, '59, '61, '63, '66 and '69

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN*

(Chairman: Jiro GOMI, Chief of Subdivision of Epidemiological Research:
Yasuyuki CHIBA, Chief of Subdivision of Bacteriological Research:
Ken YANAGISAWA)

(Received for publication September 18, 1974)

Studies on the prevalence of primary as well as acquired resistance to the major drugs have been conducted by the Tuberculosis Research Committee, Ryoken, every two years from 1957 to 1963 and every three years since 1963.

In 1972, the prospective study was conducted and the results were analyzed in comparison with those in past six surveys.

Pulmonary tuberculosis patients newly admitted to 71 institutions participating in the Committee from January 1 to December 31, 1972, with positive bacilli of which drug sensitivity tests were completed, were subjected to this study. Among them, 1939 were untreated cases and 1932 were previously treated cases.

All strains isolated from these patients were collected to the reference laboratories of the Committee and the drug sensitivity were reexamined.

The criteria of drug resistance to the major drugs on Ogawa's media were as follows: streptomycin-similar growth on media containing 100 and/or 10 mcg/ml compared with the control, or any growth on media containing 100 and 10 mcg/ml; isoniazid-similar growth on media containing 5 and/or 1 mcg/ml compared with the control, or any growth on media containing 5 and 1 mcg/ml; PAS-similar growth on media containing 10 and/or 1 mcg/ml compared with the control media, or any growth on media containing 10 and 1 mcg/ml.

The results were as follows:

1) The prevalence of resistance in untreated group were 8.0% for SM, 5.6% for INH and

* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN c/o Inform. JATA, Kekkaku Yobokai Bldg. 8 Minami-Motomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

7.1% for PAS, and in previously treated group 29.7% for SM, 34.3% for INH and 27.5% for PAS. INH highly resistant strains which showed complete resistance to 5 mcg/ml were isolated from 1.5% of untreated cases and 16.0% of previously treated cases, and the ratio of the former to the latter was far low than the corresponding ratio in the case of SM and PAS. The same results were also observed at the surveys in 1969, '66 and '63, and this suggests that the virulence of INH highly resistant bacilli to human may be reduced. Frequency of primary drug resistance, increased till 1961 by all three drugs. SM-primary resistance continued to increase further and decreased for the first time at this survey, and those for INH and PAS decreased in 1963 and 1966 and trended to increase since then again. The prevalence of drug resistance in previously treated cases showed the tendency to decrease gradually for all three drugs.

2) The prevalence of drug resistance in untreated group was 14.6% (10.1% to one drug, 2.9% to two drug, 1.5% to three drugs). This rate was higher than that in 1966 and lower than in 1969. Accordingly, it can be said that the rate of the primary drug resistance was almost unchanged since 1963.

The prevalence of drug resistance in previously treated cases were 54.8% (27.2% to one drug, 18.4% to two drugs and 9.2% to three drugs). The transition of the rate showed gradual tendency to decrease since 1966.

3) The sensitivity tests at reference laboratories were rechecked for 724 strains from previously untreated group and 244 strains from previously treated group. The rate of primary drug resistance was 8.8% (6.8% to one drug, 1.2% to two drugs and 0.8% to three drugs). The rate in previously treated group was 38.5% (25.4% to one drug, 10.2% to two drugs, 2.9% to three drugs).

4) The sensitivity tests for KM, EB and RFP were carried out at reference laboratories for 768 strains from previously untreated cases and 322 strains from previously treated cases.

The criteria of resistance to those drugs were similar growth on Ogawa's media containing 100 mcg/ml of KM, 5 mcg/ml of EB and 10 mcg/ml of RFP compared with the growth on control media.

The rate of resistance in previously untreated cases was 0.2% for KM, 0.2% for EB and 0.9% for RFP and in previously cases 6.9%, 4.8% and 9.9%, respectively. Resistant strain to two secondary drugs was not isolated from untreated cases, but strains resistant to both of resistant strains KM·EB, KM·RFP or RFP·EB were isolated from 1.2%, 2.4% and 3.0% respectively in previously treated cases.

はじめに

結核療法研究協議会(療研)は1957年より2年ごとに1963年からは3年ごとに入院時薬剤耐性の調査を行いその都度その成績を発表した^{1)~6)}。

1966年には入院前治療なし群よりの分離菌の薬剤耐性を菌検査センターにて再検査を行い、諸施設の集計成績と菌検査センターの成績を別々に集計した。

1969年には治療なし群では1/2, 治療あり群では1/5の抽出を行って集計した。

1972年は前回調査より3年目にあたり、菌検査センターにて再検査が行われてから6年目にあたる。

薬剤耐性の正確なる頻度を知ることは疫学、治療上に極めて重要であり、その頻度はその地区の結核対策の水準を示すともいわれている⁷⁾。

そこで療研では1972年1年間に療研所属の諸施設に入院した肺結核患者の入院時薬剤耐性の調査を行いその集計を行つたのでその成績を過去6回の調査成績と比較しながら報告する。

研究対象ならびに研究方法

研究対象は別記療研委員に関係する71施設に1972年1月1日より12月31日までに新たに入院した肺結核患者である。

研究方法は治療あり、治療なしの症例とも上記の期間に入院した肺結核患者についての調査が行われその調査票は3カ月ごとにまとめて事務局に送付された。

培養陽性症例は治療あり、なしの症例ともすべての菌株(耐性検査の際の対照培地の1本)を公衆衛生院川村達博士宛に送付された。

Table 1. Number of Cases with Positive Culture and Performed Sensitivity Test

Treatment prior to admission	No. of cases	No. of culture-positive cases	No. of cases performed sensitivity test	No. of cases analyzed in this study
None or less than two weeks	4,232	2,265(53.5)	2,047(90.4)	1,930
Previously treated	5,223	2,266(43.4)	2,031(89.6)	1,932
Uncertain	341	161(47.2)	143(88.8)	140
Total	9,796	4,692(47.9)	4,221(90.0)	3,871

() Indicates per cent

薬剤耐性の基準は SM 100 mcg/ml 完全 (または 10 mcg/ml 不完全かつ 100 mcg/ml 不完全) 以上, INH 1 mcg/ml 完全 (または 1 mcg/ml 不完全かつ 5 mcg/ml 不完全) 以上, PAS 1 mcg/ml 完全 (または 1 mcg/ml 不完全かつ 10 mcg/ml 不完全) 以上の現行医療基準に従い, INH のみは 0.1 mcg/ml の記載のある成績を別個に集計した。

研究成績

1) 入院時の結核菌陽性率: 1972年の1年間に入院した患者総数は9,868例であり, そのうち入院時抗酸菌培養陽性数は4,766例(48.3%)であったが, そのうちナイアシン試験陰性のも72例(抗酸菌陽性の1.51%)が存したので, 肺結核症と診断されたものは, これら症例を除外して9,796例である。

このうち入院前治療なし群(入院前2週以内の治療を含む)は4,232例で, 培養陽性は2,265例(53.5%)であり, 治療ありの疑いありは223例中118例(52.9%)が培養陽性であり, 治療あり群では5,223例中2,266例(43.4%)が培養陽性で, 治療あり, なし不明群は118例中46例(40.0%)が培養陽性で, 総計9,796例中4,694例(47.9%)が培養陽性であった。この値は1966年の51.6%に比してやや低率となつてゐる。

2) 入院時耐性検査実施状況: Table 1のごとく治療なし群では90.4%が, 治療あり群では89.6%が入院時に耐性検査が行われた。この値は1966年ではそれぞれ96.4%, 96.4%であるからやや低率である。

耐性検査が入院時行われその成績の明らかな症例は治療なし群1,939例, 治療あり群1,932例であり, 以後これらの症例について集計を行った。

3) 入院時薬剤濃度別耐性の頻度

a) 治療なし群の成績: SM, INH, PASのそれぞれの検査濃度別耐性の頻度はTable 2に示すごとくである。すなわち(1) SM 耐性: 100 mcg/ml 完全耐性を示した症例は62例(3.2%), 不完全耐性36例(1.9%), 10 mcg/ml 完全耐性57例(3.0%), 不完全耐性164例(8.5%)である。したがって医療基準に達したSM耐性の症例は155例(8.0%)であった。

(2) INH 耐性: 5 mcg/ml 完全耐性は29例(1.5%),

Table 2. Prevalence of Major Drug Resistance

		Untreated cases	Previously treated cases
Total		1939	1932
SM	100R	62(3.2)	234(12.1)
	100 r	36(1.9)	137(7.1)
	10R	57(3.0)	203(10.5)
	10 r	164(8.5)	227(11.5)
INH	5R	29(1.5)	309(16.0)
	5 r	47(2.4)	232(12.0)
	1R	32(1.7)	122(6.3)
	1 r	74(3.8)	199(10.3)
	0.1R	89(4.9)	213(11.1)
	0.1 r	204(10.5)	195(10.1)
PAS	10R	28(1.4)	158(8.1)
	10 r	67(3.5)	236(12.2)
	1R	42(2.2)	138(7.1)
	1 r	213(11.0)	257(13.3)

() Indicates per cent, R=completely resistant, r=Incompletely resistant

不完全耐性は47例(2.4%), 1 mcg/ml 完全耐性は32例(1.7%), 不完全耐性74例(3.8%)である。したがって医療基準に達したINH耐性は108例(5.6%)であった。

(3) PAS 耐性: 10 mcg/ml 完全耐性は28例(1.4%), 不完全耐性は67例(3.5%), 1 mcg/ml 完全耐性は42例(2.2%), 不完全耐性は213例(11.0%)である。したがって医療基準に達したPAS耐性は137例(7.1%)であった。

b) 治療あり群の成績: 医療基準に達した耐性症例はTable 2のごとくSM 574例(29.7%), INH 663例(34.3%), PAS 532例(27.5%)である。

c) 治療なし, 治療あり群の薬剤の濃度別耐性の頻度の関連: Fig. 1のごとく横軸に治療あり群の耐性の頻度を薬剤の濃度段階別にとり, 縦軸に治療なし群の耐性の頻度を同じくすると治療ありなしの両群の間に傾向線を引くことができる。しかしながらINH 5 mcg/ml 完全耐性の頻度のみは治療あり群に比して治療なし群で低率である。この傾向は前3回の調査でも同様成績であり, INH 高度耐性菌は感染しても発病しない症例が多く存することが推定された。

d) 薬剤濃度別耐性の逐年的推移: (1) 治療なし群の成績: Fig. 2は治療なし群のSM, INH, PASの1957

Fig. 1. Prevalence of Drug Resistance between Treated or Untreated Groups

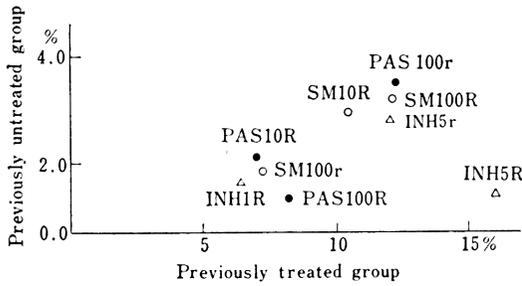
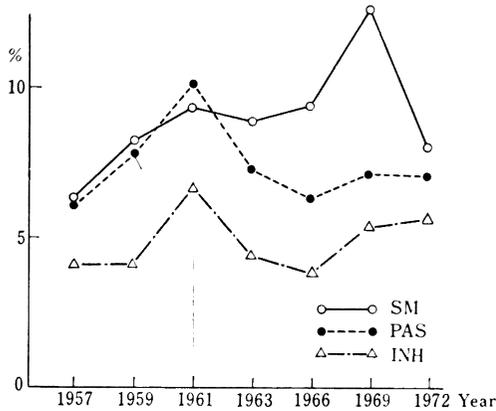
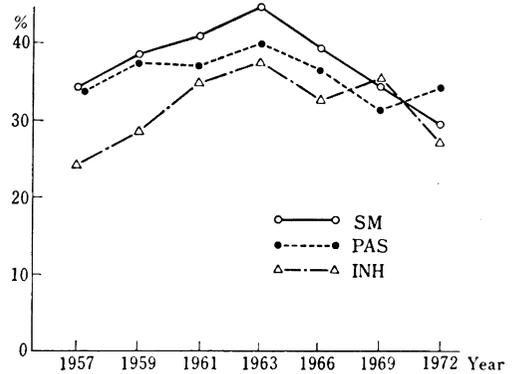


Fig. 2. Prevalence of Resistance according to Drug



年より今回調査成績に至る 7 回の耐性の頻度を薬剤別に示したものである。SM は 1969 年まで漸次増加の傾向

Fig. 3. Transition of Prevalence of Resistance according to Drug (Previously treated group)



がみられたが今回は著明に減少している。INH, PAS は 1961 年を peak として漸次減少し、1966 年が最も低率であり、以降漸次増加の傾向がみられている。(2) 化療あり群の成績: 化療あり群では Fig. 3 のごとく 1963 年を peak にして 3 剤とも明らかに漸次減少する傾向を示している。

4) 入院時薬剤の組み合わせ別耐性の頻度

a) 化療なし群の成績: Table 3 のごとく医療基準に達した耐性症例のうち SM, INH, PAS のいずれか 1 剤に耐性を示した症例は 196 例 (10.1%) であり、2 剤に耐性を示した症例は 57 例 (2.9%)、3 剤とも耐性の症例は 30 例 (1.5%) である。したがって今回調査の化療なし群の耐性の頻度は 1,939 例中 283 例 (14.6%) であ

Table 3. Transition of Prevalence of Major Drug Resistance (Untreated cases)

Year of survey		1972	1969	1966	1963	1961	1959	1957
Total No.		1,939	782	1,783	1,501	1,004	1,094	772
No. resistant		283 (14.6)	136 (17.4)	246 (13.8)	225 (15.0)	194 (19.3)	173 (15.8)	92 (11.9)
Resistant to one drug	Total	196 (10.1)	86 (11.0)	167 (9.3)	159 (10.6)	139 (13.8)	132 (12.1)	60 (7.8)
	SM	82 (4.2)	54 (6.9)	98 (5.5)	76 (5.1)	51 (5.1)	55 (5.0)	26 (3.4)
	INH	48 (2.5)	15 (1.9)	31 (1.7)	33 (2.2)	35 (3.5)	27 (2.5)	13 (1.7)
	PAS	66 (3.4)	17 (2.2)	38 (2.1)	50 (3.3)	53 (5.3)	50 (4.6)	21 (2.7)
Resistant to two drugs	Total	57 (2.9)	38 (4.9)	61 (3.4)	48 (3.2)	40 (4.0)	32 (3.0)	25 (3.2)
	SM・INH	16 (0.8)	11 (1.4)	9 (0.5)	9 (0.6)	6 (0.6)	5 (0.5)	4 (0.5)
	SM・PAS	27 (1.4)	22 (2.8)	43 (2.4)	30 (2.0)	22 (2.2)	22 (2.0)	13 (1.7)
	PAS・INH	14 (0.7)	5 (0.6)	9 (0.5)	9 (0.6)	12 (1.2)	5 (0.5)	9 (1.7)
Resistant to three drugs	SM・INH・PAS	30 (1.5)	12 (1.5)	18 (1.0)	18 (1.2)	15 (1.5)	9 (0.8)	7 (0.9)
Prevalence of resistance according to drugs	SM	155 (8.0)	99 (12.7)	168 (9.4)	133 (8.9)	94 (9.4)	91 (8.3)	50 (6.4)
	INH	101 (5.7)	43 (5.5)	69 (3.8)	69 (4.5)	68 (6.8)	46 (4.2)	32 (4.2)
	PAS	137 (7.1)	56 (7.2)	108 (6.1)	107 (7.1)	102 (10.2)	116 (7.8)	49 (6.3)

() Indicates per cent

Table 4. Transition of Prevalence of Major Drug Resistance (Previously treated cases)

Year of survey		1972	1969	1966	1963	1961	1959	1957
Total No.		1,932	504	2,858	3,719	3,481	3,602	3,572
No. resistant		1,059(54.8)	284(56.3)	1,779(62.2)	2,434(65.4)	2,170(62.5)	2,094(58.1)	1,927(54.0)
Resistant to one drug	Total	526(27.2)	123(24.4)	788(27.6)	918(24.8)	881(25.3)	848(23.5)	897(25.2)
	SM	150(7.7)	48(9.5)	311(10.9)	352(9.5)	325(9.3)	311(8.6)	352(9.9)
	INH	251(13.0)	51(10.1)	295(10.3)	311(8.4)	291(8.4)	239(6.6)	217(6.1)
	PAS	125(6.5)	24(4.8)	182(6.4)	255(6.9)	265(7.6)	298(8.3)	328(9.2)
Resistant to two drugs	Total	356(18.4)	107(21.2)	636(22.2)	873(23.5)	782(22.4)	802(22.3)	674(18.8)
	SM·INH	126(6.5)	40(7.9)	229(8.0)	277(7.4)	245(7.0)	177(4.9)	131(3.7)
	SM·PAS	121(6.3)	33(6.5)	244(8.5)	415(11.2)	354(10.2)	442(12.3)	367(10.3)
	PAS·INH	109(5.6)	34(6.7)	163(5.7)	181(4.9)	183(5.2)	183(5.1)	176(4.8)
Resistant to three drugs	SM·INH·PAS	177(9.2)	54(10.7)	355(12.4)	643(17.3)	509(14.6)	444(12.3)	356(10.0)
Prevalence of resistance according to drugs	SM	574(29.7)	175(34.7)	1,139(39.9)	1,687(45.4)	1,433(42.4)	1,374(38.2)	1,206(33.8)
	INH	663(34.3)	179(35.5)	1,042(36.5)	1,412(38.0)	1,226(35.8)	1,043(28.9)	880(24.6)
	PAS	532(27.5)	145(28.8)	944(33.1)	1,494(40.2)	1,309(38.7)	1,367(38.0)	1,227(34.4)

() Indicates per cent

る。

この値は 1966 年よりも高値で 1969 年よりも低値であるが、1963 年以降その値は横這い状態で著明な増減はみられないといえる。また 2 剤以上に耐性を示した症例の頻度は今回 4.4% であるが、この値も 1963 年、1966 年の値とほぼ同率であるといえる。

b) 化療あり群の成績: Table 4 のごとく化療あり群では SM, INH, PAS のいずれか 1 剤に耐性を示した症例は 526 例 (27.2%) であり、2 剤に耐性を示した症例は 356 例 (18.4%)、3 剤とも耐性の症例は 177 例 (9.2%) である。したがって化療あり群の耐性の頻度は、1,932 例中 1,059 例 (54.8%) である。

この値を逐年的にみると 1963 年を peak にして明らかに減少の傾向を示している。

2 剤以上耐性の頻度は 27.6% であるが、この値も過去に調査した成績のうちで最も低率である。

5) 菌検査センターにおける成績

菌検査センターでは、送付された菌株のなかより無作為に、化療なし群では 724 菌株を、化療あり群では 244 菌株を選んで検査を行った。

菌株が検査された症例の諸施設の化療なし群の耐性の頻度は Table 5 のごとく 1 剤 10.1%、2 剤 3.2%、3 剤耐性 1.2% で、医療基準に達した耐性の総数は 105 例 14.5% である。

一方菌検査センターで再検された成績では、1 剤 8.8%、2 剤 1.2%、3 剤耐性 0.8% で耐性の総数は 64 例 8.8% であつた。

1966 年の際には諸施設の成績は 12.8% で菌検査セン

Table 5. Comparative Results between Institutions and Reference Laboratories (Untreated cases)

	Reference lab.	Institutions
No. of cases	724	724
No. sensitive	596(82.3)	481(66.4)
No. with reduced susceptibility	64(8.8)	138(19.1)
No. resistant	Total	64(8.8)
	To one drug	49(6.8)
	To two drugs	9(1.2)
	To three drugs	6(0.8)

() Indicates per cent

Table 6. Comparative Results between Institutions and Reference Laboratories (Previously treated group)

	Reference lab.	Institutions
No. of cases	244	244
No. sensitive	102(41.8)	80(32.8)
No. with reduced susceptibility	48(19.7)	44(18.0)
No. resistant	Total	94(38.5)
	To one drug	62(25.4)
	To two drugs	25(10.2)
	To three drugs	7(2.9)

() Indicates per cent

ターの成績は 8.5% であるからいずれの成績からも諸施設の成績は菌検査センターの成績に比して 1.5~1.6 倍高率であるといえる。

一方化療あり群では Table 6 のごとく諸施設の成績では 1 剤耐性 27.5%, 2 剤耐性 13.9%, 3 剤耐性 7.8% で, 耐性の再検査の行われた 244 例の耐性総数は 120 例 (49.2%) である。菌検査センターの成績では 1 剤耐性 25.4%, 2 剤耐性 10.2%, 3 剤耐性 2.9% で耐性総数 38.5% である。したがって化療あり群では諸施設の成績は再検査センターの成績に比して約 1.3 倍の高値を示しているが, この差は化療なし群よりも低率である。

6) 抽出による成績の誤差

1969 年度の調査の集計に際しては化療なし群は 1/2, 化療あり群は 1/5 の抽出を行った。この抽出による成績が総数と比べてどの程度の誤差が生ずるかを検討することが必要と考えられた。

菌検査センターにおいて菌株が検査された症例は化療なし群では総数の 37.3% にあたるが, すでに示したごとくこの症例の初回耐性の頻度は総数に比してわずかに 0.1% 低率であつたにすぎない。

化療あり群は総数の 12.6% が抽出されたことになるが, その耐性成績は 49.2% であり, 総数の耐性の頻度の 54.8% に比して 5.6% 低率であつた。

したがって化療なし, 化療あり群ともに今回の抽出した症例の成績は総数のそれに比して大差はなかつたといえる。

そこで入院の月を単位として 1 カ月ごとの耐性の頻度をみると Fig. 4 のごとくである。

すなわち化療なし群では最低 10.3% より最高 21.2

%, 化療あり群ではそれぞれ 49.4% より 65.2% の差が認められた。

したがって抽出して成績を出すためには 1 年間の成績を無作為に選ぶことが必要である。

7) 二次薬の耐性

KM, EB, RFP の主要二次薬の耐性が, 菌検査センターに送付された菌株のなかより無作為に, 化療なしでは 768 株, 化療ありでは 332 菌株が選ばれて, 菌検査センターにおいて検査された。

耐性検査は 1% 小川培地を用いて KM 100 mcg/ml, EB 5 mcg/ml, RFP 10 mcg/ml の添加濃度が試験に供され, それぞれの薬剤含有培地に完全耐性を示したものを耐性株と判定した。

Table 7 のごとく化療なし群では KM 0.2%, EB

Fig. 4. Prevalence of Resistance according to the Month of Admission

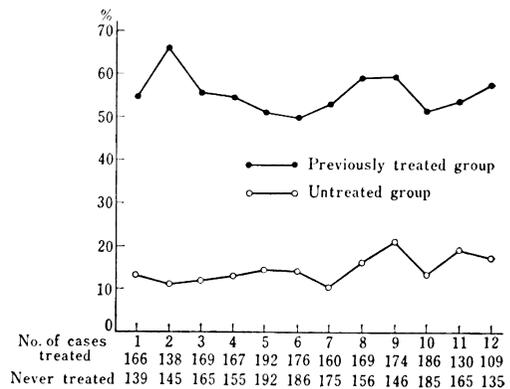


Table 7. Prevalence of Resistance to Secondary Drug

1. Never treated cases

Sensitivity \ Drug	KM	EB	RFP	KM·EB	KM·RFP	PFP·EB
Resistant	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.5)	0	0	0
Reduced susceptibility	7 (0.9)	11 (1.4)	144 (18.8)	1 (0.13)	1 (0.13)	4 (0.52)
Sensitive	759 (98.8)	755 (98.3)	619 (80.6)	767 (99.9)	767 (99.9)	
Total	768	768	767	768	768	768

2. Previously treated cases

Sensitivity \ Drug	KM	EB	RFP	KM·EB	KM·RFP	RFP·EB
Resistant	23 (6.9)	16 (4.8)	33 (9.9)	4 (1.2)	8 (2.4)	10 (3.0)
Reduced susceptibility	18 (5.5)	34 (10.2)	57 (17.2)	3 (0.9)	7 (2.1)	6 (1.8)
Sensitive	291 (89.6)	282 (84.9)	242 (72.9)			
Total	332	332	332	332	332	332

() Indicates per cent

0.2%, RFP 0.5%が耐性であり、化療あり群ではそれぞれ6.9%, 4.8%, 9.9%が耐性であった。

化療なし群ではこれら薬剤に2剤とも完全耐性の症例はみられなかったが、化療あり群ではKM・EBの2剤に耐性であったもの1.2%, KM・RFP 2.4%, RFP・EB 3.0%であった。

1966年度の成績ではKM, EBの耐性は化療なし群ではみられなかったから、二次薬耐性菌感染症例も少数ながら増加してきたといえよう。

一方化療あり群ではすでに述べたごとくKM 6.9%, EB 4.8%, RFP 9.9%が耐性であり、2剤耐性はKM・EB 1.2%, KM・RFP 2.4%, RFP・EB 3.0%である。しかしながらKM・RFP・EBの3剤すべてに耐性である症例はみられなかった。

考 案

療研では1957年より7度にわたり入院時薬剤耐性の調査を行ってきた。諸外国の成績は化療なしのみの集計であるから、療研の化療なし、化療あり両群の全国的な大規模な調査成績は諸外国にはみられない。

1966年と1972年には療研諸施設の集計以外に対象患者より分離された抗酸菌が菌検査センターに送付されて耐性検査の再検査が行われている。これは諸外国においてはこのような大規模な研究に際してはすべての菌株が中央に送られて、その成績によつて耐性の頻度が報告されているからである⁸⁾⁹⁾。

1972年度のおが国の初回耐性の頻度は14.6%であり、1966年に比すればやや高値であるが1969年よりも低値である。おが国の初回耐性の頻度は1959年より増加の傾向があり、1961年には19.3%と高値を示し憂慮されたが、1963年よりは横這いの状態で大体その値は15%前後であるといえる。

しかしながらこの値は米国、英国の全国規模の研究成績に比すればかなり高率である。

すなわちHobby⁸⁾(米1962.9~1963.9)の7.9%, Public Health Service⁹⁾(米1961.9~1962.7)の4.9%, Mitchison¹⁰⁾(英1963.1~1963.9)の4.1%, Canettie¹¹⁾(仏1962.11~1964.7)の9.8%である。これらの報告者の耐性の基準はおが国に比して低濃度を採用しているから、これらの基準にあてはめればおが国の初回耐性の頻度は更に高率となる。

これら開発国に比して開発途上国の初回耐性の頻度はかなり高率である。すなわち中国¹³⁾の15.3%, セイロン¹⁴⁾17%, インド¹⁵⁾14.8%などであるが、米国でもNew York地区の耐性を検査したChavesは初回耐性の頻度は1960年に16.4%の高率であることを示して、それはその地区の結核対策の水準を示すものであると述べている⁷⁾。

耐性の頻度の逐年的推移をみると英国の1963年の第2回の全国調査成績は1955年と同率であり、米国のPublic Health Serviceの1962年の調査では1952年以来初回耐性の頻度の増加を認めていない⁹⁾。

しかしながらBritish Medical Research Councilの東アフリカの調査¹⁶⁾、ChavesのNew Yorkの新発生患者の調査⁷⁾、SteinerのNew Yorkの小児の調査¹⁸⁾、米国Fitzimons総合病院の調査¹⁷⁾では年次的に増加の傾向がみられることが報告されている。

化療なし群の薬剤別の耐性は1972年の成績ではSM 8.1%, INH 5.6%, PAS 7.1%であり、この逐年的推移も1961年をpeakにしてSMを除き減少して現在横這いの傾向があるといえるし、2剤、3剤耐性の頻度もそれぞれ2.9%, 1.5%であるから、おが国の初回耐性の頻度は横這いであるといえる。

これに対して入院前すでに化学療法が行われた化療あり群の今回の耐性の頻度は54.8%であり、この値は過去6回の調査のうちで1957年の54.0%の次に低率であり、その逐年的推移は化療なし群と異なり1963年をpeakに減少の傾向が明らかにみられる。

化療あり群の症例が化療なし群の症例の感染源であるから、化療あり群の耐性の頻度の減少は化療なしの耐性の頻度の減少という形で反映するはずである。しかしながら結核の場合には感染より発病までの期間は種々であり、また年々化療が出現前に感染して最近発病する症例の数は減少するから必ずしも化療あり、なし両群の頻度が平行するとは限らない。

とにかく初回耐性の問題はその地区の結核対策のIndexとして疫学上また治療上極めて重要であることはいうまでもない。

したがって初回耐性の頻度を正確に知ることが必要である。これに関連する因子については第2編で述べる。

1969年の集計に際しては化療なし群では1/2、化療あり群では1/5に無作為に抽出した。

この抽出によつて偏つた値が生ずるか否かを知るために今回症例の入院月別の耐性の頻度を検討したところ、化療なし群では10.3~21.2%、化療あり群では49.4~65.2%の差のあることを認めた。また化療なし群では1月より6月までの頻度は13.1%であるのに対し7月より12月までは16.1%でかなり変動しうることを知った。しかしながら化療なし、あり群ともに1カ月おきあるいは2カ月おきに抽出して集計した場合には大差はみられなかった。したがって1969年の抽出による調査成績は信頼に足るものといえるが、抽出せる場合は1年間を通じて無作為に行うことが必要であると考えられた。

療研菌検査センターの成績はいずれ細菌科会より発表される予定であるのでその詳細は省略するが、化療なし

の耐性の成績は8.8%であり、化療ありは38.5%であった。いずれの値も同一症例の各施設の成績のそれぞれ14.5%, 49.2%に比して低率である。この再検査により耐性の頻度が減少する程度は化療なし群では1966年と同等である。

KM, EB, RFPの二次薬は現在広く使用されているが、化療あり群では入院時すでにKM 6.9%, EB 4.8%, REP 9.9%が臨床的に耐性とみなされ、KM・EB, KM・RFP, RFP・EBなどの2剤耐性がそれぞれ1.2, 2.4, 3.0%にみられたが3剤とも耐性は1例もみられなかった。

したがってこれら二次薬耐性菌により感染発病する症例も考えられるが、今回調査ではKM, EBにそれぞれ2例(0.2%), RFPに4例(0.5%)が二次薬の初回耐性であることが認められた。

この頻度はHobbyら¹⁹⁾の1972~1973年のEB 9.7%, RFP 0.8%, Steiner²⁰⁾の1969~1972年のEB 2.4%, RFP 0%に比して一次薬と異なりわが国では未だ高率ではないといえる。

結 論

1972年1月1日より12月31日の間に療研に属する71の施設に入院した肺結核患者の入院時薬剤耐性の頻度を調査し、その成績を過去6回の成績と比較して逐年の推移を検討した。また菌検査センターの一次薬ならびに二次薬の耐性検査成績を報告した。

1972年の初回耐性の頻度は14.6%であり、この値は1961年をpeakとして1963年よりほぼ横這い状態であることを示している。

一方化療あり群では54.8%でこの値は1963年をpeakにして明らかに減少の傾向がみられた。

また少数ではあるが化療なし群にKM, EB, RFPなどの二次薬の耐性症例がみられたことは重要であり、入院時の耐性検査は二次薬のうち主要3剤に対して行われるべきであることが推定された。

本研究は厚生省医療助成金、朝日生命厚生事業団の助成金の援助を受けたことを付記して謝意を表す。

(本研究の集計は主として島尾忠男、柳川洋、川村達、青柳昭雄が行い、本稿は青柳昭雄これを記した。)

文献は第2編の末尾に一括して記す。

[協力委員・所属施設]

安藤良輝(国療三重) 磯部喜博(国療京都) 伊藤忠雄(国療神奈川病) 井上満(国療埼玉) 岩本吉雄(国療福岡東病) 上田直紀(国療道北病) 梅本三之助(国療宮崎) 江川三二(国療新潟) 海老名敏明・斎藤第三(東北中央病) 遠藤勝三(結核予防会大阪府支部附属療) 大池弥三郎(弘大) 大里敏雄(結核予防会結研附属療) 岡捨己(前東北大抗研) 小川辰次(浦和市立病) 沖中重雄(虎の門病) 笈島四郎(長崎大) 加納保之(国病霞ヶ浦) 河盛勇造(国病泉北) 北鎌平(久我山病) 木下康民(新大) 楠信男(福島県立医大) 久保宗人(国療村松晴嵐荘) 熊谷謙二(国病東二) 倉田庫司(国療千葉東病) 小清水忠夫(国療再春荘) 後町登美男(国療函館) 小林栄二(結核予防会保生園病) 小林君美(国療岐阜病) 五味二郎・青柳昭雄(慶大) 近藤角五郎(国療北海道第2) 近藤六郎(有隣病) 今野淳(東北大抗研) 酒井良隆(国療北海道第1) 佐藤晋(東京白十字病) 沢崎博次・堀江和夫(関東通信病) 塩田憲三(阪市大) 島村喜久治(国療東京病) 城鉄男(国療宇多野病) 杉山浩太郎・篠田厚(九大胸研) 砂原茂一(国療東京病) 関口一雄(聖隷三方原病) 高橋欽一(国療南横浜病) 高橋龍之助(国療中部病) 立花暉夫(大阪府立病) 田村政司(国療兵庫中央病) 千葉保之(中央鉄道病) 辻周介(京大結胸研) 寺松孝(京大結胸研) 徳臣晴比古(熊大) 戸塚忠政(信大) 中村健治(国療天竜荘) 中山勝英(国病指宿温泉中央) 成瀬昇(国療明星) 西野龍吉(国療大日向荘) 畑中栄一(北研附属病) 畠山辰夫(国療宮城病) 林栄治(国療赤江) 平川公義(国療貝塚千石荘) 藤井実(国療広島病) 藤岡萬雄(埼玉県立小原療) 藤田真之助(東京通信病) 前川暢夫(京大結胸研) 前田勝敏(国療豊福園) 松村寛三郎(都立府中病) 美甘義夫(関東中央病) 森久保裕(日赤医療センター) 八塚陽一(国療山陽荘) 山崎正保(国療刀根山病) 山田充堂(伊豆通信病) 山本和男(大阪府立羽曳野病) 若原正男(国療東長野病)

[担当幹事]

青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・河目鍾治・川村達・木野智慧光・栗田棟夫・栗原忠雄・小関勇一・島尾忠男・福原徳光・松宮恒夫・村田彰・柳川洋・山口智道・山田幸寛・吉田文香