

原 著

肺結核化学療法時における結核菌の Tuberactinomycin-N,  
Viomycin, Capreomycin および Lividomycin 耐性の境界値

——化学療法実施時にみられる TUM-N, VM, CPM, LVM

および KM に関する交叉耐性——

東村 道雄・水野 松司

村田 浩・大島 つな子

国立療養所中部病院

受付 昭和50年1月13日

CRITICAL CONCENTRATIONS FOR RESISTANCES OF TUBERCLE  
BACILLI TO TUBERACTINOMYCIN-N, VIOMYCIN, CAPREOMYCIN,  
AND LIVIDOMYCIN IN PATIENTS TREATED WITH THESE  
AGENTS (CROSS-RESISTANCE-RELATIONSHIPS AMONG  
RESISTANCES TO AMINOGLUCOSIDE-ANTIBIOTICS  
FOUND DURING CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS)

Michio TSUKAMURA\*, Shoji MIZUNO, Hiroshi MURATA  
and Tsunako OSHIMA

(Received for publication January 13, 1975)

The present study was carried out in aids to determine critical concentrations for resistances to tuberactinomycin-N (TUM-N), viomycin (VM), capreomycin (CPM), and lividomycin (LVM) in patients treated with these agents and to clarify the cross-resistance-relationships among resistances to aminoglycoside-antibiotics including kanamycin (KM).

Hospitalized patients excreting tubercle bacilli in their sputum were the subjects of observations. The patients were treated with either TUM-N, VM, CPM, VM, LVM or KM. Although TUM-N was used in two ways, daily administration and intermittent administration, the other agents were used by intermittent administration, 1 g per day, three times weekly. Two other antituberculous agents were used in combination, to which tubercle bacilli of the patients already showed resistances. The duration of administration of these aminoglycoside-antibiotics was usually 6 months, but KM was used often for one year or more. The resistances of tubercle bacilli to these agents were measured, as a rule, monthly.

Tubercle bacilli isolated from patients were cultivated on Ogawa egg medium containing no agent. One loopful (ca. 0.1 mg, moist weight) of the test organism grown was inoculated to media containing various concentration's of agents. A control medium containing no agent was included. After incubation at 37°C for 4 weeks, growth was observed and the highest concentration of agent on which growth similar to growth on control medium occurred was regarded as the level of resistance of the organism.

\* From the National Sanatorium Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

The composition of the Ogawa egg medium is as follows: Basal solution (1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  and 1% sodium glutamate), 100 ml; whole eggs, 200 ml; glycerol, 6 ml; 2% malachite green solution, 6 ml. The medium was poured at 8 ml quantities into tubes, 17 by 170 mm, and made as slopes by sterilization at 95°C for 60 minutes. The antibiotics were added to the medium before sterilization.

The results are shown in Tables 1 to 5. The results shown in Tables 1 and 2 show that resistance levels of tubercle bacilli of patients, in whom aminoglycoside-antibiotics, excluding streptomycin, were not yet used, are less than the following levels: 50  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N; 100  $\mu\text{g/ml}$  (or 200  $\mu\text{g/ml}$ ) CPM; 100  $\mu\text{g/ml}$  (or 200  $\mu\text{g/ml}$ ) VM; 100  $\mu\text{g/ml}$  LVM, respectively. Table 3 shows that resistance levels to TUM-N of tubercle bacilli of patients, in whom VM and CPM were not used, are 20  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N or less.

Sixteen patients were treated with TUM-N for 6 months. Negative conversion occurred in only one patient. Even after administration of TUM-N, tubercle bacilli of 10 patients remained susceptible to 50  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N. On the other hand, 5 patients showed tubercle bacilli that showed significant rise in resistance to TUM-N, and the resistance level reached to 100  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N. In spite of the fact that these patients were not treated previously with VM and CPM, the tubercle bacilli of these patients showed simultaneous resistances to three agents, TUM-N, VM and CPM (Table 4).

In view of the results shown in the above, 50  $\mu\text{g/ml}$  level or 100  $\mu\text{g/ml}$  level were considered to be suitable as critical concentration for resistance to TUM-N. As it is considered, however, that partial resistance appeared at 50  $\mu\text{g/ml}$  level in patients not treated with this agent and this may cause confusion in judgement of resistance, it is recommended to take the concentration 100  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N as the critical concentration of resistance. After administration of either VM or CPM, resistance levels reached to 100 or 200  $\mu\text{g/ml}$ . Though resistance to the level 100  $\mu\text{g/ml}$  was observed in patients not treated with these agents, the level of 100  $\mu\text{g/ml}$  was considered to be suitable for the critical concentration of resistance to CPM, as, in some patients, the resistance level did not reach to 200  $\mu\text{g/ml}$ . In respect to VM resistance, 200  $\mu\text{g/ml}$  VM may be suitable as the critical concentration.

Increase in CPM resistance after its use and increase in VM resistance after the use of VM caused appearance of triple-resistant bacilli, those resistant to TUM-N, CPM and VM. Increase in LVM resistance after use of LVM caused appearance of triple-resistant tubercle bacilli, those resistant to KM, LVM and CPM. High increase in KM resistance after the use of KM caused appearance of triple-resistant organisms, which show the same type of resistances as seen in the case of LVM, tubercle bacilli resistant to KM, LVM and CPM. Low rise in KM resistance after the use of KM did not cause resistance to other agents (Table 5).

In conclusion, comparing the results shown in Table 5 with those shown in Table 1 the critical concentrations for resistances to TUM-N, VM, CPM and LVM were considered to be as follows: Complete resistances to 100  $\mu\text{g/ml}$  (or 50  $\mu\text{g/ml}$ ) TUM-N; 200 (or 100)  $\mu\text{g/ml}$  VM; 100  $\mu\text{g/ml}$  CPM; 200  $\mu\text{g/ml}$  LVM. Clinical use of either TUM-N, VM or CPM resulted in the appearance of triple-resistant tubercle bacilli resistant to TUM-N, VM and CPM. Clinical use of either KM or LVM resulted in the appearance of triple-resistant tubercle bacilli resistant to KM, LVM and CPM. KM lowly-resistant tubercle bacilli showed no cross-resistance-relationship with resistances to other agents.

## 緒 言

肺結核患者に抗結核剤を長期投与する場合、菌が陰性化しないかぎり、早晚、薬剤耐性菌の集団が発現してくる。この場合、耐性検査での耐性境界値を決めるには、次の手順を踏む必要がある。第1は、その薬剤を使用したことのない患者の菌の耐性度を測定して、未使用患者の菌の耐性度の分布をしらべなければならない。求める耐性境界値は、この未使用患者の耐性度より上に設定しなければならない。この際、基礎実験で交叉耐性があるとわかっている薬剤を使用した患者は対象から除外する必要がある。第2は、その薬剤を実際に使用して起こる耐性度の上昇を観察する必要がある。求める境界値は、実際の化学療法で起こる耐性上昇の上限より下に設定しなければならない<sup>1)</sup>。この際、注意を要するのは、硬化壁空洞をもつ患者では、aminoglycoside系抗生物質が空洞内に浸透せず、したがって耐性度が上昇しない場合があることである<sup>2)</sup>。このような例は、当然、観察対象から外さなければならない。

耐性の境界値を設定するには、上述の2つの過程を観察し、両者の測定値の中間に境界値を決める必要がある。

ひるがえって、streptomycin (SM), kanamycin (KM), viomycin (VM), capreomycin (CPM), lividomycin (LVM), tuberactinomycin-N (TUM-N) などの aminoglycoside 系抗生物質の耐性境界値については、SM および KM については境界値が明らかになっているが、残りの4者については、まだ十分信頼できる値が設定されたとはいいがたい。

TUM-N について、豊原<sup>3)</sup>は第1過程の観察を行った。第2過程について、日結研<sup>4)</sup>は TUM-N を投与した患者で TUM-N 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性菌が増加することをみているが、共同研究のためか結論は明らかでない。最近の療研<sup>5)</sup>の成績は、TUM-N 耐性および VM 耐性の境界値について両者とも 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  不完全耐性をとることを示唆しているが、他の研究者の追試確認が望まれる状態である。

CPM 耐性の境界値については、東村<sup>6)</sup>が一応 CPM 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性をとることを示しているが、測定方法として正確ではあるが手技が面倒な actual count 法<sup>7,8)</sup>を使用しているので、接種生菌数をあまり厳重に規定しなくてもよい実用的な方法 (routine 法) での境界値を出すことが望ましい。

最近出現した LVM 耐性の境界値については、一応上述の2過程を踏んで LVM 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性出現をもって LVM 耐性の出現と認めることが示唆されているが<sup>9)~11)</sup>、なお第2過程の症例が少ないので、更に観察を続けることが望ましい。

以上のごとき状況を考えて、今回の研究は、TUM-N, VM, CPM, LVM 耐性の境界値を決める目的で行った。また、これに KM を加えた5つの抗生物質耐性の交叉耐性が、実際に人体で化学療法を行った場合に、どのように出現するかを観察するために行った。

## 方 法

国立療養所中部病院入院中の肺結核患者で喀痰中に結核菌培養陽性のものを観察対象とした。薬剤の投与方法は、KM (明治製薬) 1日 1g 週3回、VM (Parke, Davis & Sankyo) 1日 1g 週3回、CPM (Elii Lilli, Basingstoke, 英国) 1日 1g 週3回、LVM (興和) 1日 1g 週3回、TUM-N (東洋醸造) 1日 1g 毎日または週3回とした。これらの抗生物質の一種の筋注と併用して、すでに耐性を示す薬剤を2剤または1剤使用した。主として使用した併用薬剤は、INH・PAS, RFP・EB, RFP・INH, TH・CS, INH である。

結核菌の分離培養には、朝痰1コをとって、これに4% NaOH 液 2ml を加え、室温で15~20分間振盪して液化した。この痰液を渦巻白金耳で1白金耳 (0.02 ml) 1%小川培地に接種し、穴あきゴム栓をはめて 37°C に4~8週間培養した。耐性検査のためには、こうして発育した集落を1たん 1%小川培地に接種培養した後、3~4週後に発育した集落に小白金耳をかかるくふれて耐性培地に接種した。接種量は約 0.1 mg 湿菌量にあたる。この方法によると、1たん菌液を作って同等量接種するよりも発育がよいことが多い。また菌液を作るよりも操作が簡単である。菌を接種した耐性培地には、穴あきゴム栓をほどこして 37°C に4週間培養した。4週後に、薬剤なしの対照培地の発育と比較し、ほぼ同程度の発育を示す最高濃度をとって耐性度とした。したがって、いわゆる完全耐性度で成績を示した。aminoglycoside 系抗生物質は水に溶かして滅菌前の培地に添加した。1%小川培地は 8ml ずつ試験管 (17×170mm) に分注し、95°C 60分滅菌して斜面とした。

## 成 績

### TUM-N, VM, CPM, LVM, KM 未使用患者の結核菌の耐性度

抗結核剤すべて未使用または SM・INH・PAS のみを使用した患者の菌の耐性度測定値を表 1, 2 に示す。これらの患者の菌は、次の濃度には完全耐性を示さない。TUM-N 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , CPM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , VM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , LVM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , KM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。ただし CPM と VM には例外があつて、CPM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性のものが2例 (7%), VM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性のものが1例 (3%) あつた。

次に TUM-N のみについてみることにし、TUM-N 未使用 (SM, KM, VM, CPM, LVM を使用したもの

Table 1. Resistance Levels of Tubercle Bacilli from Patients who were Not Treated Previously with any Antituberculous Agent or Treated with SM-INH-PAS

Number of patients (Number of strains)	Number of strains showing complete resistance*													
	Concentration of antibiotics ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	TUM-N				CPM		VM				KM		LVM	
	50	75	100	200	100	200	50	75	100	200	100	500	100	200
29	0	0	0	0	2	0	20	8	1	0	0	0	0	0
#	(6)	(2)	(0)	(0)	(9)	(5)	(4)	(14)	(11)	(0)	(5)	(0)	(8)	(0)

\* Number of strains that showed growth similar to growth on control medium.

# Number of strains in brackets are those that showed 'partial' resistance. This number is not included in the number of strains showing complete resistance.

Table 2. Resistance Levels of Tubercle Bacilli from Patients who were Not Treated Previously with any Antituberculous Agent (Example of 10 cases)

Patient	Growth of tubercle bacilli															
	Concentration of antibiotic ( $\mu\text{g/ml}$ )															
	0	TUM-N				CPM		VM				KM		LVM		
	50	75	100	200	100	200	50	75	100	200	100	500	100	200		
1.	##	-	-	-	-	-	-	##	##	-	-	-	-	-	+	-
2.	##	-	-	-	-	##*	-	##	##	-	-	-	-	-	-	-
3.	##	-	-	-	-	##	-	##	##*	-	-	-	-	-	-	-
4.	##	-	-	-	-	##	-	##	##	-	-	-	-	-	-	-
5.	##	##*	-	-	-	##*	-	##	##	##*	-	##*	-	##*	-	##*
6.	##	##*	-	-	-	##*	##*	##*	##*	-	-	+	*	-	+	*
7.	##	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	##	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.	##	-	-	-	-	-	-	##	##*	+	*	-	-	-	+	*
10.	##	-	-	-	-	-	-	##	##	##*	-	-	-	-	-	-

##: Confluent, membranous growth. #: Partially confluent growth. +: Discrete colonies (more than 100).

\*: This asteric symbol means small colonies or thin, membranous, residual growth.

Table 3. Distribution of Resistance Level to TUM-N of Tubercle Bacilli from Patients who were Not Treated Previously with TUM-N

Resistance level to TUM-N ( $\mu\text{g/ml}$ )	Number of patients (Number of strains)
2	1
3	1
5	7
10	44
20	14
50	3*
100	10*

} 67  
} 80  
} 13

\* These patients received previously administration of either CPM or VM or both for 6 months or more.

を含める)の患者80名の菌のTUM-N耐性を測定してみると表3のごとくである。80名中13名にTUM-N50または100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性のものがみられたが、これら13名の患者の既往をしらべてみると、全例VMまたはCPM、または両者の使用歴があつた。TUM-N, VM,

CPMの間に交叉耐性があることは、試験管内実験から期待される場所である<sup>12)~16)</sup>。したがって、VMまたはCPM使用患者のTUM-N耐性が高いのは、交叉耐性のためと考えられる。これらの患者を除くと、TUM-N使用前の患者のTUM-N耐性は20 $\mu\text{g/ml}$ 以下ということになる。

**TUM-N 使用による耐性度の変化**

菌陽性の肺結核患者16名に6カ月間TUM-Nを投与した結果、1名のみ菌が陰転した。菌がとまらなかつた15名の中で10名は、TUM-N耐性が上昇せず、TUM-N 50 $\mu\text{g/ml}$ 感性のままであつた。これはおそらくKMかCPMの場合で知られるようにTUM-Nが空洞壁を通過しなかつたためではないかと想像される<sup>2)</sup>。実際、対象とした患者は陳旧性空洞を有するものであつた。5名の患者ではTUM-N耐性度の上昇が起こつた。これらの患者では耐性度はいずれも6カ月後100 $\mu\text{g/ml}$ に達した。またTUM-N耐性が上昇するとともにVM耐性度およびCPM耐性度も上昇した。すなわちTUM-Nの使用によつて、TUM-N・VM・CPM 3重耐性菌の集

Table 4. Comparison between Resistance Levels of Tubercle Bacilli Isolated from Patients who were Treated with TUM-N for 6 Months Before and After Administration of TUM-N

Patient	Before or after administration	Growth of tubercle bacilli												
		Concentration of antibiotic ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0	TUM-N				CPM		VM		KM		LVM	
	50	75	100	500	100	200	100	200	100	500	100	200		
1. [REDACTED]	Before	††	-	-	-	-	-	-	+	-	††	-	††*	-
	After	††	††	††	††	+	††	††	††	††	††	+	††*	-
2. [REDACTED]	Before	††	-	-	-	-	-	-	-	-	††	-	-	-
	After	††	††	††	††	-	††	-	††	††	††	+	-	-
3. [REDACTED]	Before	††	-	-	-	-	††*	-	††	-	††	-	††*	-
	After	††	††	††	††	+	††	††	††	††	††	-	-	-
4. [REDACTED]	Before	††	+	-	-	-	-	-	-	-	††	-	-	-
	After	††	††	††	††	††	††	††	††	††	††	-	-	-
5. [REDACTED]	Before	††	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	††*	-
	After	††	††	††	††	-	††	††	††	††	-	-	††*	-

Patients nos. 1, 4 and 5 received daily administration of TUM-N (1 g/day) and showed development of resistance to 100  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N at 5, 4 and 5 months, respectively.

Patients nos. 2 and 3 received intermittent administration of TUM-N (1 g/day; three times weekly) and showed development of resistance to 100  $\mu\text{g/ml}$  TUM-N at 6 months. Determination of resistance levels were carried out monthly.

Table 5. Resistance Levels of Tubercle Bacilli from Patients who were Treated with either KM, VM, CPM, LVM or TUM-N

Chemotherapy ‡	Before or after administration	Number of patients who showed full resistance											
		Concentration of antibiotic ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		0	TUM-N			CPM		VM		KM		LVM	
	50	75	100	100	200	100	200	100	500	100	200		
KM	Before	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	After	15	0	0	0	0	0	1	0	15	0	0	
KM	Before	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	After	15	0	0	0	13	8	0	0	15	15	15	
VM	Before	5	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
	After	5	5	5	4	5	4	5	5	3	2*	2* 2*	
CPM	Before	14	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	
	After	14	14	10	9	14	12	14	14	8	3*	3* 3*	
LVM	Before	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	After	3	0	0	0	3	0	0	0	3	3	3	
TUM-N	Before	5	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
	After	5	5	5	5	5	4	5	5	4	0	0	

‡ Chemotherapy was carried out for 6 months or more.

\* The resistance tests could not be carried out immediately after the end of administration of VM or CPM. They were done in course of administration of KM, which was made immediately after the end of administration of prior agents, VM or CPM. Development of resistances to high level of KM and to LVM are considered to be due to the use of KM.

団が生じたものと思われる。

#### VM 使用による耐性度の変化

VM を6カ月間使用した患者13名中5名が耐性の上昇を示した。5名とも耐性度は200  $\mu\text{g/ml}$  に達した。またVMの使用によつてVM・TUM-N・CPM 3重耐性菌が出現した(表5)。

#### CPM 使用による耐性度の変化

CPM を6カ月以上使用した患者は25名で、うち1名で菌が陰転した。24名中10名は耐性度に変化がなく、14名で耐性度の上昇が起こり、CPM 100 または200  $\mu\text{g/ml}$  耐性が出現した。またCPM使用によつて、CPM・VM・TUM-N 3重耐性菌が出現した(表5)。

#### LVM 使用による耐性度の変化

LVM を6カ月間使用した患者で菌の陰転が起こらなかったのは41名で、その中の3名で耐性の上昇が起こった。6カ月に生じた耐性菌集団の耐性度は200~400  $\mu\text{g/ml}$  であった。この3名の患者では、LVM使用によつて、LVM耐性、KM高耐性、CPM耐性の3重耐性菌が出現した(表5)。

#### KM 使用による耐性度の変化

KM を6カ月以上使用した患者で、耐性度の観察を行えた患者は40名で、10名では耐性度の上昇が起こらず、30名でKM耐性度の上昇が起こった。この30名をKM 500  $\mu\text{g/ml}$  耐性の有無によつて、低耐性群と高耐性群に分けた。この両群では交叉耐性の関係が異なっていた。Tsukamura<sup>9)</sup>は前にKM高耐性はCPM耐性を伴い、KM低耐性はこれを伴わないと報告したが、今回はLVMおよびTUM-Nについても耐性度の変化を観察した。KM 100  $\mu\text{g/ml}$  耐性(+), KM 500  $\mu\text{g/ml}$  耐性(-)の菌では、TUM-N, VM, CPM, LVMのいずれとも交叉耐性はみられない(表5)。しかしKM 500  $\mu\text{g/ml}$  耐性の高耐性菌は、同時にLVMおよびCPMにも耐性で、KM・LVM・CPM 3重耐性菌であることがわかった(表5)。

### 考 察

#### TUM-N 耐性の境界値

TUM-N 使用前の患者(VMおよびCPMも未使用)の菌の耐性度は、50  $\mu\text{g/ml}$  感性である。一方TUM-N(またはVMおよびCPM)使用後の患者の菌はすべて50  $\mu\text{g/ml}$  耐性である。したがつて50  $\mu\text{g/ml}$  耐性を境界値とするのが最も妥当と思われる。ただ50  $\mu\text{g/ml}$  には使用前にでも時に不完全耐性がみられるので、やや判定に明瞭さを欠く場合がある。TUM-N 100  $\mu\text{g/ml}$  を境界値にとると、こうした判定はすつきりするが、VM使用またはCPM使用による交叉耐性でのTUM-N耐性出現例にみられるように、時に100  $\mu\text{g/ml}$  に発育が起こらないことがある。TUM-N 使用の場合のTUM-N

耐性出現は5例であるので、例数が増えれば100  $\mu\text{g/ml}$  に耐性でないものも出るかもしれない。このように考えると、境界値として50  $\mu\text{g/ml}$  をとる場合と100  $\mu\text{g/ml}$  をとる場合の損得は、いずれとも差をつけがたいもののごとく思われる。

#### VM 耐性の境界値

VM耐性の境界値としてはVM 200  $\mu\text{g/ml}$  をとつた方がよさそうに思われる。未使用患者の菌で、この濃度に発育するものはないし、一方VM使用の後に耐性が上昇するものはこの水準に達するからである。VM 100  $\mu\text{g/ml}$  を境界値としてもよいと思われる。ただ、この濃度では、使用前に耐性を示す例がまれにある。われわれが本報で示した100  $\mu\text{g/ml}$  または200  $\mu\text{g/ml}$  の境界値は、最近、療研<sup>9)</sup>が示唆した境界値「100  $\mu\text{g/ml}$  不完全耐性」より少し高い。この差はおそらく測定方法の誤差によるものであろう。われわれの方法は、分離菌を更に一たん継代して接種源として使用し、また白金耳による接種法をとっている。この方法によると菌の発育がよいので、やや高濃度まで菌が発育するためかもしれない。

#### CPM 耐性の境界値

CPM耐性の境界値は明らかに100  $\mu\text{g/ml}$  をとるべきである。この濃度には、未使用患者の菌がまれに発育することがあるが、CPM使用によつて出現した耐性菌の耐性度が200  $\mu\text{g/ml}$  に達しないものがあるので、100  $\mu\text{g/ml}$  をとる他はない。この濃度は前にTsukamura<sup>9)</sup>がactual count法で示した境界値50  $\mu\text{g/ml}$  より高い。これは明らかに、接種生菌数の差によるものと思われる。

#### LVM 耐性の境界値

LVM耐性の境界値としては、200  $\mu\text{g/ml}$  が適当と思われる。もちろん100  $\mu\text{g/ml}$  でもよいが、未使用患者で部分耐性が出ることもある。200  $\mu\text{g/ml}$  をとると、未使用患者の菌が発育せず、LVMを使用して耐性上昇を示す患者の菌の耐性度は100  $\mu\text{g/ml}$  をこえて200  $\mu\text{g/ml}$  まで到達するので、200  $\mu\text{g/ml}$  の方が区別がしやすい。

#### TUM-N, VM, CPM 耐性の間の交叉耐性

VM耐性とCPM耐性とに交叉耐性があることは、*M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv株を使用しての基礎実験で報告がある<sup>16)~18)</sup>。またVerbist and Gyselen<sup>19)</sup>は臨床例でVM耐性とCPM耐性の交叉耐性を認めている。その他に、両者の交叉耐性を認めない報告も若干ある。このような不一致の原因として、東村など<sup>18)</sup>は菌株の不純性をあげている。交叉耐性の基礎実験では、菌株は単個集落から出発して、その耐性度を十分吟味する必要がある<sup>18)</sup>。臨床例で交叉耐性をみるには、十分耐性度の上昇を確かめる必要がある。耐性菌と感性菌の混合物では本当の交叉耐性の関係はわからないからである。TUM-

N 耐性と VM 耐性および CPM 耐性の間の交叉耐性の存在については先述の基礎実験があり<sup>12)~15)</sup>、また療研<sup>9)</sup>、齊藤・福原<sup>21)</sup>は TUM-N 耐性と VM 耐性の間の交叉耐性の存在を患者株で観察している。

本報での観察結果は、VM 耐性と CPM 耐性の間<sup>19)</sup>または VM 耐性と TUM-N 耐性の間<sup>9)</sup>のみならず、患者にこれらの抗生物質を使用した場合、TUM-N 耐性、VM 耐性、CPM 耐性の3者の間に交叉耐性が存在すること認めえた。

従来は、交叉耐性の機構として、例えば VM 耐性という独立の変化があり、この変化がたまたま CPM 耐性をもたらす。また CPM 耐性という変化がたまたま VM 耐性表現型を作るといった機構が交叉耐性の機構であるかのごとく想像されていた。こういう考え方の底には、先験的に、交叉耐性を示すA耐性とB耐性とは別個の変化という独断がある。しかし、本報でみたように、TUM-N 耐性、VM 耐性、CPM 耐性が同時に出現するという現象は、むしろ、同じ TUM-N・VM・CPM 3重耐性菌が出現したのであると考える方が自然ではあるまいか。いいかえれば、もともと1つの3重耐性突然変異菌があつて、これが TUM-N、VM、CPM のいずれの使用によつても選択されると考えるわけである。

#### KM 耐性と LVM 耐性の交叉耐性

KM 500  $\mu\text{g/ml}$  耐性菌は同時に LVM および CPM にも耐性である。また LVM 耐性菌は同時に KM 高耐性であり、かつ CPM 耐性でもある。これは、本報で示すごとく KM または LVM を人体に使用したときにも認められるし、また基礎実験でも認められる<sup>9)18)</sup>。この場合も、KM 高耐性菌と LVM 耐性菌という別のものがあつて、たまたま、その耐性表現型が一致したと考えるよりは、もともと KM・LVM・CPM 3重耐性突然変異菌があつて、これが KM の使用または LVM の使用によつて選択されたと考える方が考えやすいように思われる。

このような考え方をすると、この KM・LVM・CPM 3重耐性菌は CPM の使用によつても選択されるはずである。しかし実際に CPM を使用した場合にみられるのは、前述の TUM-N・VM・CPM 3重耐性菌である。この理由は、変異菌の出現頻度によつて説明できる。著者の未発表実験によれば、*M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv 株中の TUM-N・VM・CPM 3重耐性菌の変異頻度は  $10^{-6}$ 、一方 KM・LVM・CPM 3重耐性菌の変異頻度は  $10^{-8}$  である。したがつて CPM 使用の際には100倍も沢山いる前者の方が選択されるものと考えられる。

#### TUM-N と VM の抗菌力

Nagata et al.<sup>20)</sup>によれば、TUM-N と VM とは、その構造が極めて似ている。したがつて同一の突然変異によつて両者に同時に耐性なることがありうると思われ

る。この両者の構造はよく似ているにもかかわらず、両者の結核菌に対する抗菌力にはかなり差があることを指摘したい。表1、2の結果は、多数の患者株に対して TUM-N の抗菌力の方が VM のそれよりも優れていることを示している。

#### 結 論

肺結核患者に TUM-N、VM、CPM、または LVM を使用したときの結核菌の TUM-N 耐性、VM 耐性、CPM 耐性、LVM 耐性の出現を示す境界値としては、次の濃度の完全耐性をとるのが適当と思われる。TUM-N 50  $\mu\text{g/ml}$  または 100  $\mu\text{g/ml}$ 、VM 200  $\mu\text{g/ml}$  または 100  $\mu\text{g/ml}$ 、CPM 100  $\mu\text{g/ml}$ 、LVM 200  $\mu\text{g/ml}$ 。

肺結核患者に TUM-N、VM、または CPM のいずれを使用しても、TUM-N・VM・CPM 3重耐性菌が出現する。また KM または LVM のいずれを使用しても、KM・LVM・CPM 3重耐性菌が出現する。ただし KM 使用の初期に出現する KM 低耐性菌 (KM 100  $\mu\text{g/ml}$  耐性、KM 500  $\mu\text{g/ml}$  感性) は別の菌で、他の抗結核剤に交叉耐性を示さない。

#### 文 献

- 1) Tsukamura, M., Kasai, E. and Tsukamura, S.: Jap. J. Tuberc., 14 : 6, 1967.
- 2) 東村道雄: 結核, 46 : 405, 1971.
- 3) 豊原希一: 結核, 48 : 405, 1973.
- 4) 日本結核化学療法研究会: 結核, 48 : 473, 1973.
- 5) 結核療法研究協議会: 結核, 49 : 207, 1974.
- 6) Tsukamura, M.: Amer. Rev. Resp. Dis., 99 : 780, 1969.
- 7) 東村道雄: 医学と生物学, 49 : 87, 1958.
- 8) Tsukamura, M.: Jap. J. Tuberc., 12 : 46, 1964.
- 9) 東村道雄・水野松司・山本正彦: 結核, 45 : 263 : 1970.
- 10) 東村道雄・柳瀬正之・竹中哲夫: 日本胸部臨床, 31 : 731, 1972.
- 11) 東海北陸地方国立療養所 LVM 共同研究班: 日本胸部臨床, 33 : 75, 1973.
- 12) Toyohara, H., Nagata, A., Hayano, K. and Abe, J.: Amer. Rev. Resp. Dis., 100 : 228, 1969.
- 13) Saito, T.: Jap. J. Tuberc. & Chest Dis., 18 : 71, 1972.
- 14) 小関勇一・岡本茂広・室橋豊穂: 結核, 48 : 189, 1973.
- 15) Tsukamura, M.: Chemotherapy, 22 : 1115, 1974.
- 16) Koseki, Y. and Okamoto, S.: Jap. J. Med. Sci. & Biol., 16 : 31, 1963.
- 17) Trnka, L., Kuška, J. and Havel, A.: Praxis d. Pneumologie, 12 : 798, 1964.
- 18) 東村道雄・外山春雄・水野松司・東村純雄: 結核, 42 : 399, 1967.
- 19) Verbist, L. and Gyselen, A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 90 : 640, 1964.

- 20) Nagata, A., Ando, T., Noda, T., Take, T. and Hayano, K.: Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy (Urban & Schwarzenberg, Wien), 1/2 : 1039, 1971.
- 21) 齊藤健利・福原徳光: 結核, 49 : 57, 1974.