

説 (展 望)

結核菌の交叉耐性(第2編)

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 51 年 10 月 26 日

CROSS-RESISTANCE OF TUBERCLE BACILLI (A REVIEW II)

Michio TSUKAMURA*

(Received for publication October 26, 1976)

As reported in the previous paper, the cross-resistance of tubercle bacilli has to be studied in various phenotypes of the resistance. The number of phenotypes of *M. tuberculosis*(H₃₇Rv) is shown in Table 1.

Reports of *in vitro* cross-resistance studies on the 'minor' cross-resistance are shown in Table 2, and those on the 'major' cross-resistance are shown in Table 3. Reports of cross-resistance studies on patient strains are shown in Table 4.

The majority of the cross-resistance relationships in tubercle bacilli till now reported are concerned with aminoglycoside antibiotics. The studies concerned with other antituberculous drugs are the following two: PAS (para-aminosalicylate) and 4-acetyl-aminobenzaldehyde-thiosemicarbazone(Tb₁); ethionamide and Tb₁. There are two phenotypes in the PAS resistance. PAS-highly-resistant mutants are five times more resistant to Tb₁ than parent susceptible organisms, but PAS-lowly-resistant mutants are susceptible to Tb₁. Tb₁-resistant mutants, both highly and lowly resistant ones, are susceptible to PAS. There are two phenotypes in the ethionamide resistance. Ethionamide-highly-resistant mutants are two times resistant to Tb₁ than parent susceptible organisms. Ethionamide-lowly-resistant mutants remain susceptible to Tb₁. Tb₁-resistant mutants are susceptible to ethionamide.

There is no report on the cross-resistance concerning with rifampicin, ethambutol, cycloserine and isoniazid.

結核菌の交叉耐性

交叉耐性の本質論に入る前に、現在までに報告された交叉耐性をまとめてみる。

交叉耐性についての最初の報告は、Hsie & Bryson (1950)¹²⁾によるもので、SM 耐性菌は若干 NM 感受性が低下しているというものである。これは勿論「minor 交叉耐性」に入る。完全交叉耐性の最初の報告は、Koseki & Okamoto(1963)¹³⁾による CPM→VM; VM→CPM の報告であろう。

結核菌以外の抗酸菌では、次の興味ある報告がある。Szybalski & Bryson(1954)²⁹⁾は、*M. ranae* で VM→NM; NM≠VM の「一方向交叉耐性」を報告し、Tsukamura(1959)³⁹⁾は、*M. smegmatis* で、VM→KM; KM≠VM の「一方向交叉耐性」を報告している。また東村(1961)⁴⁵⁾は、*M. smegmatis* の SM 依存菌が KM 耐性(8倍)であると報告している。この SM 依存菌は、突然変異によつて SM 感受菌になつてもやはり KM 耐性であつた。

結核菌の交叉耐性を論じるにあつて、結核菌にどの

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

表1 *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株の耐性表現型の種類

薬 剤	原 株 の 耐 性 度* ($\mu\text{g/ml}$)	耐 性 表 現 型** (倍)	耐性表現 型 の 数	文 献
SM	6	8(10^{-6}); 20(10^{-7} ~ 10^{-8}); >100(10^{-9})	3	(65)
INH	0.02(0.03)	2(10^{-6}); 5(10^{-6}); 50(10^{-6}); 500(10^{-6}); 5,000(10^{-6} × 10^{-6})	5#	(47)
PAS	0.05(0.1)	40(10^{-7}); 20,000(10^{-7} × 10^{-6})	2	(47)
CS	10	2(10^{-7})	1	(78)
Tb ₁	0.2	10(10^{-5}); >400(10^{-8})	2	(47)
TH	8	4(10^{-7}); 16(10^{-7} × 10^{-6})	2	(46, 50)
VM	20(30)	10(10^{-6} ~ 10^{-7}); >100(10^{-8})	2	(65)
CPM	20	10(10^{-6}); >100(10^{-8})	2	(65)
EVM	20(30)	10(10^{-6}); >100(10^{-8})	2	(58, 65)
KM	20	10(10^{-6}); >100(10^{-8})	2	(65)
LVM	25	>80(10^{-8})	1	(65, 67)
PM	100	>20(10^{-8})	1	(56, 65)
EB	2(3)	2.5~5(10^{-6})	1	(52)
RFP	10	20(10^{-8})	1	(57, 80)
SF	10	5(10^{-7})	1	(47)

SF: Sulfisoxazole # 青山B株は耐性表現型 2つ。

* 1% 小川培地を使用時の "actual count 法" による測定値。

** 耐性度は、原株の耐性度の倍数で示してある。()内は、その耐性表現型を示す突然変異菌の原株中の出現率 (総生菌数あたりの出現率)。出現率を $x \times y$ で示してあるものは、その耐性菌が原株中に見出されず、two step-selection でのみ得られた場合で、出現率は推測値である(47)。

表2 "Minor" cross-resistance (基礎: 試験管内試験)

交 叉 耐 性*	報 告 者 (文 献)
A. 1) SM 耐性株は NM に対して軽度耐性である。 2) VM 耐性株(10×)は KM 耐性(2×)である。 3) KM 耐性株(>100×; 10×)は SM 耐性(4×)である。 4) PAS 高耐性株(>20,000×)は Tb ₁ 耐性(5×)である。 しかし PAS 低耐性株(40×)は Tb ₁ 感性である。 5) TH 高耐性株(16×)はTb ₁ 耐性(2×)であるが、TH 低耐性株は Tb ₁ 感性である	Hsie & Bryson(1950)(12) 東村他(1959)75; Torii et al. (1959)(30); 東村他(1961)(79) Tsukamura(1959)(40); Tsukamura et al. (1959)(73); 東村他(1961)(79) 東村(1960)(44) 東村(1961)(46)
B. a) KM 耐性株(高, 低耐性)では、SM 耐性突然変異頻度が上昇している。 b) VM 低耐性株では、KM 耐性突然変異頻度が上昇している。 c) SM 耐性株では KM, VM, CPM 耐性が上昇しやすい。	Tsukamura(1959)(40) Tsukamura et al. (1959)(74) 永田他(1969)(17)

* () 内の倍数は耐性度上昇の倍率を示す。

A. "Minor" cross-resistance は「一方向交叉耐性」のみである。

位の耐性変異の段階(表現型)があるのか、そして耐性上昇の程度はどの位かということが重要な前提となる。この研究は筆者および共同研究者によって行なわれている。その成績を表1に一括して示す。ここに示す耐性度のおのおのについて交叉耐性の有無を検討してみなければ、交叉耐性の研究は完全なものとはいえないであろう。

結核菌について、交叉耐性の報告が全くない抗結核剤は、INH, CS, EB, RFP, Sulfa 剤である。

まず「minor 交叉耐性」の報告(試験管内実験)を表2に示す。交叉耐性は通常、耐性度(感受性)の変化を問題

にしているが、突然変異菌出現率の変化も広義の交叉耐性に含まれるといえよう。これに関する報告も表2に加えた。

表3は「major 交叉耐性」に関する報告(試験管内実験)を示す。

また表4には、患者分離株について報告された交叉耐性をまとめた。臨床では、化学療法によって使用された薬剤が選択薬剤であり、人体(肺)が培地の代りとなつたと考えてよい。表2~4ともに主な報告を年代順に記してある。(文献は第3編に示す)

表3 “Major” cross-resistance(基礎: 試験管内実験)

交 叉 耐 性	報 告 者 (文 献)
1) VM 高耐性菌は KM 高耐性である。KM と NM の間には完全交叉耐性がある。	Steenken et al. (1959) (26)
2) VM 耐性菌は CPM 耐性である。(Sutton et al. (1966) (27)は否定している。)	Koseki & Okamoto(1963) (13); Trnka et al. (1964) (32); 和田(1965) (82); 東村他 (1967) (76); Bycroft et al. (1971) (6)
3) CPM 耐性菌は VM 耐性である。(Sutton et al. (1966) (27)は否定)	Koseki & Okamoto(1963) (13); Coletso & Oriot(1964) (8); 東村他 (1967) (76); Bycroft et al. (1971) (6)
4) KM 耐性菌は CPM 耐性である。しかし、CPM 耐性菌は通常 KM 感性である。	Koseki & Okamoto(1963) (13); 東村他 (1967) (76)
5) VM, CPM, EVM の間には完全交叉耐性がある。(VM 耐性菌は CPM, EVM 耐性, CPM 耐性菌は VM, EVM 耐性, EVM 耐性菌は VM, CPM 耐性である。)	小関・岡本・室橋(1973) (14); Saito(1972) (22); 斎藤・福原(1974) (24); Tsukamura(1974) (58)
6) KM 高耐性菌は、LVM, CPM 耐性である。しかし、VM 感性である。	東村・水野・山本(1970) (67); Saito(1972) (22); 斎藤・福原(1974) (24)
7) LVM 耐性菌は、KM, CPM 耐性である。	東村・水野・山本(1970) (67); Saito(1972) (22); 斎藤・福原(1974) (24)
8) KM 低耐性菌(10×)は、他と交叉耐性がない。KM高耐性菌(>100×)は、LVM, CPM 耐性である。	Tsukamura(1974) (58)
9) LVM と PM の間には、完全交叉耐性がある。	Tsukamura(1972) (56)
10) EVM 高耐性菌は、VM, CPM, KM 耐性であるが、KM 耐性菌は EVM(TUM)感性である。	小関・岡本・室橋(1973) (14)
11) EVM 高耐性菌(>100×)は、LVM, KM, VM, CPM 耐性である。	Tsukamura(1974) (58); 青柳他 (1975) (2)

表4 患者分離株で観察された交叉耐性

交 叉 耐 性	報 告 者 (文 献)
1) TH 耐性株は Tb ₁ 耐性である。(自然耐性の TH 耐性と Tb ₁ 耐性との関係は at random. 東村(1962) (48); 東村・河西(1961) (62).) (Bartmann(1960) (4) は Tb ₁ 耐性株が TH 耐性であるという。)	Rist, Grumbach & Libermann(1959) (21); Bartmann(1960) (4); 東村(1961, 1962, 1970) (46, 48, 54); 東村・河西(1961) (62); 吉田(1967) (86)
2) VM 耐性株は CPM 耐性である。	Verbist & Gyselen(1964) (81); 堂野前他 (1964) (10); 和田(1965) (82)
3) KM 耐性株は時に CPM 耐性である。	堂野前他 (1964) (10); 和田(1965) (82); 大里・清水(1966) (20)
4) CPM 耐性株は VM 耐性である。	More et al. (1966) (16); 東村・外山・東村(1968) (77)
5) KM 高耐性株(500 µg/ml 以上)は CPM 耐性であるが、KM 低耐性株(200 µg/ml 耐性)は CPM 感性である。CPM 使用によつて生じた CPM 耐性株は VM 耐性である。しかし KM 使用によつて生じた KM 高耐性株は、CPM 耐性であつても、VM 耐性ではない(1% 小川培地)。	東村・外山・東村(1968) (77); Tsukamura(1969) (53)
6) VM 耐性株は EVM 耐性である。	Toyohara et al. (1969) (31)
7) KM 低耐性株は LVM, CPM 感性である。KM 高耐性株は LVM, CPM 耐性である。	東村・水野・山本(1970) (67); 山本他 (1972) (85)
8) LVM 耐性株は KM 高耐性, CPM 耐性である。	東海北陸地方国療共同研究班(1974) (33)
9) VM 耐性株は CPM, EVM 耐性である。CPM 耐性株は VM, EVM 耐性である。EVM 耐性株は VM, CPM 耐性である。KM 高耐性株は LVM, CPM 耐性である。KM 低耐性株は交叉耐性を示さない。LVM 耐性株は KM 高耐性, CPM 耐性である。	東村・水野・村田・大島(1975) (66)

例: VM 耐性株と称するときは、VM の臨床使用によつて生じた耐性株をいう。