

原 著

肺結核患者の入院時における薬剤耐性  
第1編 1977年の調査成績と前7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 54 年 8 月 21 日

A STUDY ON PREVALENCE OF RESISTANCE TO PRIMARY AND  
SECONDARY DRUGS AMONG NEWLY ADMITTED  
PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN 1977

Part 1. Comparison of results in 1977 with those in 1957, '59, '61, '63,  
'66, '69 and '72

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 August 21, 1979)

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

In 1977, after the lapse of 5 years since the last survey, the prospective study was conducted and the results were analyzed in comparison with those in the past seven surveys.

Pulmonary tuberculosis patients newly admitted to 75 institutions participating to the Committee from July 1 to December 31, 1977 with positive bacilli and the drug sensitivity tests were completed, were subjected to this study. Among them, 949 were previously untreated cases and 882 were previously treated cases.

All strains isolated from these patients admitted from July 1 to September 30, were collected to the reference laboratories of the Committee and the drug sensitivity were reexamined.

The criteria of drug resistance to the primary drugs on Ogawa's media were as follows: streptomycin - similar growth on media containing 100 and/or 10  $\mu\text{g/ml}$  compared with the control, or any growth on media containing 100 and 10  $\mu\text{g/ml}$ ; isoniazid - similar growth on media containing 5 and/or 1  $\mu\text{g/ml}$  compared with the control, or any growth on media containing 5 and 1  $\mu\text{g/ml}$ ; PAS - similar growth on media containing 10 and/or 1  $\mu\text{g/ml}$  compared with the control media, or any growth on media containing 10 and 1  $\mu\text{g/ml}$ .

The results were as follows:

- 1) The prevalence of resistance in untreated group was 9.4 % for SM, 4.7% for INH and 8.6% for

\* From the Research Committee, RYŌKEN c/o Inform, JATA, Suidobashi Bldg, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

PAS, and in previously treated group 22.6% for SM, 31.8% for INH and 21.0% for PAS.

The prevalence of drug resistance remained unchanged in untreated group and showed decreasing tendency in previously treated group for all three drugs.

2) The prevalence of drug resistance in untreated group was 15.4% (10.3% to one drug, 2.7% to two drugs, 2.3% to three drugs). This rate was higher than that in 1972 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 46.8% (25.4% to one drug, 14.3% to two drugs and 7.1% to three drugs). The transition of the rate showed gradual decline since 1966.

3) The sensitivity was rechecked at the reference laboratory for 567 strains from untreated group and 404 strains from previously treated group.

The rate of primary drug resistance was 11.8% (9.7% to one drug, 1.8% to two drugs and 0.4% to three drugs). The rate in previously treated group was 44.3% (26.0% to one drug, 13.4% to two drugs, 5.0% to three drugs).

4) The sensitivity tests for KM, EB and RFP were carried out at the reference laboratory for 602 strains from untreated cases and 422 strains from previously treated cases. The criteria of resistance to those drugs were similar growth on Ogawa's media containing 100  $\mu\text{g/ml}$  of KM, 5  $\mu\text{g/ml}$  of EB and 10  $\mu\text{g/ml}$  of RFP compared with the growth on control media.

The rate of resistance in untreated cases was 0.5% for KM, 0.7% for EB and 1.0% for RFP and in previously treated cases 5.7%, 4.5% and 17.8% respectively.

Four strains resistant to two secondary drugs were isolated from untreated cases, and strains resistant to both KM·EB, KM·RFP or RFP·EB were isolated from 0.2%, 2.6% and 1.6%, respectively, in previously treated cases.

The prevalence of resistance to those secondary drugs was 1.5% in untreated cases and 22.0% in previously treated cases at the reference laboratory, and the results were almost similar to those at local institutions.

It should be noted that four new cases were resistant to two of secondary drugs, and the prevalence of resistance to RFP has been increasing in previously treated cases.

## はじめに

結核療法研究協議会(療研)では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状況について調査を行ない、その都度その成績を報告した<sup>1)~8)</sup>。

1966年には入院前治療なし群よりの分離菌の薬剤耐性は各地区に設けられた菌検査センターにおいて再検査され、また1972年には入院前治療なし群、あり群ともに各施設にて入院時に分離された菌株は公衆衛生院に送付され耐性検査の再検が行なわれた。

今回は前回調査より5年を経過し、この間結核の化学療法は治療期間短縮の目的にて初回よりRFP, EBなどの二次薬が使用される頻度が増しつつあるなどの変貌がみられており、これら強力な二次薬の初回耐性の頻度の増加が危惧されている。

したがって従来二次薬の耐性は菌検査センターの成績のみが集計されていたが今回は各施設の成績をもあわせ

調査された。

## 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連せる75施設に1977年7月1日から同年12月31日までの6カ月間に新たに入院した肺結核患者である。

調査は連名簿ならびに調査個人票により実施され、連名簿には入院月日の順に対象患者のすべてについて患者氏名、性、年齢、診断、入院前治療の有無、入院時塗抹、培養成績などが記載され毎月事務局に送付すること、調査個人票は入院時培養陽性の患者のみ記載され、耐性検査成績が判明次第事務局に送付することが取り決められた。

一方上記症例のうち1977年7月1日から同年9月30日までの3カ月間に入院した患者については入院時培養検査によつて分離された抗酸菌株は入院前の治療あり、なしにかかわらずすべて国立公衆衛生院に送られ、川村博

Table 1. Number of Cases Analyzed in this Study

Treatment prior to admission	No. of cases	No. of culture positive cases	No. of cases analyzed in this study
None or less than two weeks	2,893	1,457	1,248
Previously treated	2,360	888	917
Uncertain	122	71	73
Total	5,375	2,416	2,238

士によつてマイクロタイター法にて耐性検査が再検された。

薬剤耐性の基準は SM 100 $\mu$ g/ml 完全 (または 10 $\mu$ g/ml 不完全かつ 100 $\mu$ g/ml 不完全) [添加濃度で示せば SM 20 $\mu$ g/ml, 200 $\mu$ g/ml] 以上, INH 1 $\mu$ g/ml 完全 (または 1 $\mu$ g/ml 不完全かつ 5 $\mu$ g/ml 不完全) 以上, PAS 1 $\mu$ g/ml 完全 (または 1 $\mu$ g/ml 不完全かつ 10 $\mu$ g/ml 不完全) 以上, KM 100 $\mu$ g/ml 完全, EB 5 $\mu$ g/ml 完全, RFP 10 $\mu$ g/ml 完全耐性以上の基準に従い, INH のみは 0.1 $\mu$ g/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: 1977年7月1日から12月31日までの半年間に入院した患者総数は5,880名であったが, このうち非定型抗酸菌が分離されたもの80例(1.4%), 非結核346例(5.9%), 結核, 非結核が未定79例(1.3%) が存してい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5,375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) 2,893例でそのうち培養陽性は1,457例 (50.4%) で, 治療あり群では2,360例中888例(37.6%) が培養陽性であり, 総計では5,375例中2,416例(44.9%) が培養陽性で, この培養陽性率は1966年では51.6%, 1972年には47.9%であるから経年的に低率となつている傾向がみられた (Table 1)。

一方菌培養陽性症例で治療なし群が結核患者の中に占める比率をみると1966年30.5%, 1972年50.1%, 1977年58.2%であるので経年的に治療なし症例が増加しているといふ (Table 1, 3, 4)。

2) 入院時薬剤濃度別耐性の頻度: 一次薬あるいは二次薬についてそれぞれ3剤とも全部耐性検査が行なわれた症例のうち各施設にてナイアシンテスト陰性とされた症例を除いた症例数は治療なし群949例, 治療あり群682例であった。以下これらの症例について耐性の頻度などを検討することにする。

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。

すなわち医療基準に達した耐性症例は SM 89例 (9.4%), INH 45例(4.7%), PAS 82例(8.6%) であつた。SM 10 $\mu$ g/ml 不完全, INH 1 $\mu$ g/ml 不完全, PAS 1 $\mu$ g/ml 不完全を耐性とすれば SM 124例 (13.1%), INH 102

Table 2. Prevalence of Resistance to Primary Drugs

	Untreated cases	Previously treated cases
Total	949 (100)	682 (100)
SM	200 R	27 ( 2.8)
	200 r	16 ( 1.7)
	20 R	46 ( 4.8)
	20 r	35 ( 3.7)
INH	5 R	12 ( 1.3)
	5 r	15 ( 1.6)
	1 R	18 ( 1.9)
	1 r	57 ( 6.0)
	0, 1 R	81 ( 8.5)
	0, 1 r	101 (10.6)
PAS	10 R	14 ( 1.5)
	10 r	32 ( 3.4)
	1 R	36 ( 3.8)
	1 r	145 (15.3)
		43 ( 6.3)
		40 ( 5.9)
		72 (10.6)
		61 ( 8.9)
		81 (11.9)
		86 (12.6)
		51 ( 7.5)
		64 ( 9.4)
		76 (11.1)
		63 ( 9.2)
		33 ( 4.8)
		70 (10.3)
		41 ( 6.0)
		97 (14.2)

R: Completely resistant  
r: Incompletely resistant  
( ) indicates percentage

例(10.7%), PAS 227例(23.9%)となる。

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 155例 (22.8%), INH 218例 (32.0%), PAS 144例(21.1%) であつた。SM 10 $\mu$ g/ml 不完全, INH 1 $\mu$ g/ml 不完全, PAS 1 $\mu$ g/ml 不完全を耐性の基準に取れば SM 216例 (31.7%), INH 282例 (41.3%), PAS 241例(35.3%)となる。

3) 入院時薬剤の組み合わせ別耐性

a) 治療なし群の成績: 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98例(10.3%)であり, 2剤に耐性を示した症例は26例 (2.7%), 3剤耐性例は22例 (2.3%) である。したがつて今回調査の治療なし群の耐性の頻度は949例中146例(15.4%)である。

この値は1972年, 1966年よりも高値であるが1969年よりも低値であり, ここ10年間わが国の初回耐性の頻度は横這いの状態であるといふ。また2剤以上に耐性を示した症例の頻度は5.0%であるがこの比率も初回耐性の率と同じく特に増減の傾向はみられないといふ。

Table 3. Changes in the Prevalence of Resistance to Primary Drugs (Previously untreated group)

Year of survey	1977	1972	1969	1966	1963	1961	1959	1957	
Total No. No. resistant	949 146(15.4)	1,939 283(14.6)	782 136(17.4)	1,783 246(13.8)	1,501 226(15.0)	1,004 194(19.3)	1,094 173(15.8)	772 92(11.9)	
Resistant to one drug	Total SM INH PAS	98(10.3) 45(4.7) 16(1.7) 37(3.9)	196(10.1) 82(4.2) 48(2.5) 66(3.4)	86(11.0) 54(6.9) 15(1.9) 17(2.2)	167(9.3) 98(5.5) 31(1.7) 38(2.10)	159(10.6) 76(5.1) 33(2.2) 50(3.3)	139(13.8) 51(5.1) 35(3.5) 53(5.3)	132(12.1) 55(5.0) 27(2.5) 50(4.6)	60(7.8) 26(3.4) 13(1.7) 21(2.7)
Resistant to two drugs	Total SM·INH SM·PAS PAS·INH	26(2.7) 3(0.3) 19(2.0) 4(0.4)	57(2.9) 16(0.8) 27(1.4) 14(0.7)	38(4.9) 11(1.4) 22(2.8) 5(0.6)	61(3.4) 9(0.5) 43(2.4) 9(0.5)	48(3.2) 9(0.6) 30(2.0) 9(0.6)	40(4.0) 6(0.6) 22(2.2) 12(1.2)	32(3.0) 5(0.5) 22(2.0) 5(0.5)	25(3.2) 4(0.5) 13(1.7) 9(1.7)
Resistant to three drugs	SM·INH·PAS	22(2.3)	30(1.5)	12(1.5)	18(1.0)	18(1.2)	15(1.5)	9(0.8)	
Prevalence of resistance according to drugs	SM INH PAS	89(9.4) 45(4.7) 82(8.6)	155(8.0) 101(5.7) 137(7.1)	99(12.7) 43(5.5) 56(7.2)	168(9.4) 69(3.8) 108(6.1)	133(8.9) 69(4.5) 107(7.1)	94(9.4) 68(6.8) 102(10.2)	91(8.3) 46(4.2) 116(7.8)	50(6.4) 32(4.2) 49(6.3)

( ) indicates percentage

Table 4. Changes in the Prevalence of Resistance to Primary Drugs (Previously treated group)

Year of survey	1977	1972	1969	1966	1963	1961	1959	1957	
Total No. No. resistant	682 321(46.8)	1,932 1,059(54.8)	504 284(56.3)	2,858 1,779(62.2)	3,719 2,434(65.4)	3,481 2,170(62.5)	3,602 2,094(58.1)	3,572 1,927(54.0)	
Resistant to one drug	Total SM INH PAS	174(25.4) 30(4.4) 109(15.9) 35(5.1)	526(27.2) 150(7.7) 251(13.0) 125(6.5)	123(24.4) 48(9.5) 51(10.1) 24(4.8)	788(27.6) 311(10.9) 295(10.3) 182(6.4)	918(24.8) 352(9.5) 311(8.4) 255(6.9)	881(25.3) 325(9.3) 291(8.4) 265(7.6)	848(23.5) 311(8.6) 239(6.6) 298(8.3)	897(25.2) 352(9.9) 217(6.1) 328(9.2)
Resistant to two drugs	Total SM·INH SM·PAS PAS·INH	98(14.3) 38(5.5) 38(5.5) 22(3.2)	356(18.4) 126(6.5) 121(6.3) 109(5.6)	107(21.2) 40(7.9) 33(6.5) 34(6.7)	636(22.2) 229(8.0) 244(8.5) 163(5.7)	873(23.5) 277(7.4) 415(11.2) 181(4.9)	782(22.4) 245(7.0) 354(10.2) 183(5.2)	802(22.3) 177(4.9) 442(12.3) 183(5.1)	674(18.8) 131(3.7) 367(10.3) 176(4.8)
Resistant to three drugs	SM·INH·PAS	49(7.1)	177(9.2)	54(10.7)	355(12.4)	643(17.3)	444(12.3)	356(10.0)	
Prevalence of resistance according to drugs	SM INH PAS	155(22.8) 218(32.0) 144(21.1)	574(29.7) 663(34.3) 532(27.5)	175(34.7) 179(35.5) 145(28.8)	1,139(39.9) 1,042(36.5) 944(33.1)	1,687(45.4) 1,412(38.0) 1,494(40.2)	1,433(42.4) 1,226(35.8) 1,309(38.7)	1,374(38.2) 1,043(28.9) 1,367(38.0)	1,206(33.8) 880(24.6) 1,227(34.4)

( ) indicates percentage

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174例(25.4%)であり, 2剤耐性は98例(14.3%), 3剤耐性49例(7.1%)である。したがって化療あり群の耐性の頻度は682例中321例(46.8%)である。

この値を逐年的にみると1963年を peak として明らかな減少傾向を示している。

2剤以上耐性の頻度は21.4%であり, この値も過去に調査した成績のうちで最も低率である。

4) 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耐性検査を化療なし群では567株, 化療あり群では404株を再検した。同一菌株の施設の成績を比較した結果は Table 5, 6 に示すごとくである。すなわち化療なし群では Table 5のごとくセンター

Table 5. Comparative Results of Sensitivity Tests for Primary Drugs between Local Institutions and the Reference Laboratory (Untreated cases)

		Reference laboratory	Local institutions
No. of cases		567(100.0)	567(100.0)
No. sensitive		500(88.2)	481(84.8)
No. resistant		67(11.8)	86(15.2)
Resistant to one drug	Total	55(9.7)	63(11.1)
	SM	17(3.0)	33(5.8)
	INH	15(2.6)	10(1.8)
	PAS	23(4.1)	20(3.5)
Resistant to two drugs	Total	10(1.8)	11(1.9)
	SM·INH	—	1(0.2)
	SM·PAS	3(0.5)	6(1.1)
	INH·PAS	7(1.2)	4(0.7)
Resistant to three drugs	SM·INH·PAS	2(0.4)	12(2.1)
Prevalence of resistance according to drugs	SM	22(3.9)	52(9.2)
	INH	24(4.2)	27(4.8)
	PAS	35(6.2)	42(7.4)

Table 6. Comparative Results of Sensitivity Tests for Primary Drugs between Local Institutions and the Reference Laboratory (Previously treated cases)

		Reference laboratory	Local institutions
No. of cases		404(100.0)	404(100.0)
No. sensitive		225(55.7)	216(53.5)
No. resistant		179(44.3)	188(46.5)
Resistant to one drug	Total	105(26.0)	103(25.5)
	SM	9(2.2)	15(3.7)
	INH	70(17.3)	65(16.1)
	PAS	26(6.4)	23(5.7)
Resistant to two drugs	Total	54(13.4)	58(14.4)
	SM·INH	10(2.5)	16(4.0)
	SM·PAS	8(2.0)	21(5.2)
	INH·PAS	36(8.9)	21(5.2)
Resistant to three drugs	SM·INH·PAS	20(5.0)	27(6.6)
Prevalence of resistance according to drugs	SM	47(11.6)	79(19.6)
	INH	136(33.7)	129(31.9)
	PAS	90(22.3)	92(22.8)

( ) indicates percentage

で検査された同一症例の諸施設での耐性の頻度は1剤耐性11.1%, 2剤耐性1.9%, 3剤耐性2.1%で総計15.2%であるが, 菌検査センターで再検査された成績では1剤耐性9.7%, 2剤1.8%, 3剤0.4%で総計11.8%であつた。

諸施設での耐性の頻度はセンター成績に比すれば1.29倍高率であつたが, 1966年, 1972年ではこの率はそれぞれ1.5, 1.6であるから今回は両者の差がせばまつたというる。

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25.5%, 2剤14.4%, 3剤6.6%で総計46.5%であるが, 菌検査センターで再検査された成績では1剤耐性26.0%, 2剤13.4%, 3剤5.0%で総計44.3%であつた。

化療あり群の諸施設と菌検査センターの耐性の頻度の差が化療なし群に比し低率であることは1972年の成績と同様である。

5) 二次薬の耐性: RFP, EB, KM の主要二次薬の施設における耐性の頻度は Table 7 のごとくである。

すなわち化療なし群の RFP, EB, KM のいずれか1剤耐性3.9%, 2剤耐性1.0%, 3剤耐性0.4%で計5.3%であり, 薬剤別では RFP 1.6%, EB 3.6%, KM 1.9%である。

化療あり群の耐性の頻度は1剤14.6%, 2剤5.5%, 3剤耐性1.7%で計21.8%である。

二次薬の耐性頻度を施設の成績によつて調査した成績は今回が初めてであり, 前回は菌検査センターの成績のみが集計されたので施設の成績にて経時的の推移をみることは不可能である。

したがつて今回の菌検査センターの成績ならびにセンターにて再検査された同一菌株の施設の成績をみると, Table 8, 9 のごとくである。

化療なし群, あり群ともにセンターの成績は施設の成績に比して低率でありかつ両者の頻度の差が化療なし群でより高率であることは一次薬の成績と同様である。

前回センター成績では化療なし群では2剤に完全耐性を示した菌株は1株もみられなかつたが今回は4株みられたこと, 化療あり群にて RFP の耐性の頻度は前回は9.9%であつたが今回は17.8%と増加していることは注目に値する。

## 考 案

1977年7月1日から同年12月31日までに療研に関連せる施設に新たに入院した肺結核患者の初回耐性の頻度は医療基準による薬剤濃度をとれば1剤耐性10.3%, 2剤耐性2.7%, 3剤耐性2.3%, 計15.4%であり, 薬剤別では SM 9.4%, INH 4.7%, PAS 8.6%であつた。これらの値は初回耐性の頻度は近年経時的に増加の傾向を示していないというる。

前回の報告<sup>7,8)</sup>において本邦の初回耐性の頻度は先進諸国に比すれば高率であることを述べたが, その後の米国の共同研究成績でも初回耐性の頻度は逐年的に増加することなくまたわが国に比して低率であることを示している。すなわち Doster ら<sup>9)</sup>の成績では INH 1.8%, PAS 0.7%, SM 2.3% であり, Pien ら<sup>10)</sup>の成績では SM 0.86%, INH 1.2%, PAS 1.5%である。これらの報告に使用される培地はいずれも卵培地で, 耐性の基準

Table 7. Prevalence of Resistance to Main Secondary Drugs

		Untreated cases	Previously treated cases
Total No.		1,015(100.0)	712(100.0)
No. resistant		54( 5.3)	155( 21.8)
Resistant to one drug	Total	40( 3.9)	104( 14.6)
	RFP	8( 0.8)	62( 8.7)
	EB	26( 2.6)	27( 3.8)
	KM	6( 0.6)	15( 2.1)
Resistant to two drugs	Total	10( 1.0)	39( 5.5)
	RFP·EB	1( 0.1)	18( 2.5)
	RFP·KM	3( 0.3)	14( 2.0)
	KM·EB	6( 0.6)	7( 1.0)
Resistant to three drugs	RFP·EB·KM	4( 0.4)	12( 1.7)
Prevalence to resistance according to drugs	RFP	16( 1.6)	106( 14.8)
	EB	37( 3.6)	64( 9.0)
	KM	19( 1.9)	48( 6.7)

( ) indicates percentage

Table 8. Comparative Results of Sensitivity Tests for Main Secondary Drugs between Local Institution and the Reference Laboratory (Untreated cases)

		Reference laboratory	Local institutions
Total No.		602(100.0)	602(100.0)
No. resistant		9( 1.5)	29( 4.8)
Resistant to one drug	Total	5( 0.8)	22( 3.7)
	RFP	2( 0.3)	5( 0.8)
	EB	1( 0.2)	12( 2.0)
	KM	2( 0.3)	5( 0.8)
Resistant to two drugs	Total	4( 0.7)	6( 1.0)
	RFP•EB	3( 0.5)	—( —)
	RFP•KM	1( 0.2)	3( 0.5)
	KM•EB	—( —)	3( 0.5)
Resistant to three drugs	RFP•EB•KM	—( —)	1( 0.2)
Prevalence of resistance according to drugs	RFP	6( 1.0)	9( 1.5)
	EB	4( 0.7)	16( 2.7)
	KM	3( 0.5)	12( 2.0)

( ) indicates percentage

Table 9. Comparative Results of Sensitivity Tests for Main Secondary Drugs between Local Institutions and the Reference Laboratory (Previously treated cases)

		Reference laboratory	Local institutions
Total No.		422(100.0)	422(100.0)
No. resistant		93( 22.0)	94( 22.3)
Resistant to one drug	Total	71( 16.8)	66( 15.6)
	RFP	54( 12.8)	44( 10.4)
	EB	8( 1.9)	14( 3.3)
	KM	9( 2.1)	8( 1.9)
Resistant to two drugs	Total	19( 4.5)	22( 5.2)
	RFP•EB	7( 1.6)	11( 2.6)
	RFP•KM	11( 2.6)	5( 1.2)
	KM•EB	1( 0.2)	6( 1.4)
Resistant to three drugs	RFP•EB•KM	3( 0.7)	6( 1.4)
Prevalence of resistance according to drugs	RFP	75( 17.8)	66( 15.6)
	EB	19( 4.5)	37( 8.8)
	KM	24( 5.7)	25( 5.9)

( ) indicates percentage

とされている薬剤濃度はやや異なるがわが国の基準にあてはめれば SM 20 $\mu$ g/ml 不完全, INH 1 $\mu$ g/ml 不完全に匹敵あるいはよきものである。わが国ではこの基準をとれば SM 13.1%, INH 10.7%となるのでわが国の初回耐性の頻度はかなり高率であることが推定される。

しかしながら米国でも New York の下町にある King County Hospital における Steiner<sup>13)</sup> の報告では INH

8.8%, SM 12.3% と高率であり, Large Southern California Hospital における Schiffman<sup>12)</sup> の報告では初回耐性は23%と高率である。また 1959年より1968年の間に調査した Fitzmons General Hospital における Cowley ら<sup>13)14)</sup> の報告では初回耐性の頻度は1.79%と低率であるが経時的に増加しており, ベトナムあるいは韓国など活動性結核症が多数存し, 初回耐性の頻度も25~31.7%と高い値を示している地域で感染発病した帰還兵

に対しては薬剤未治療耐性が高率であることを充分考慮して治療することが必要であると述べている。

化療なし群の耐性すなわち耐性菌感染症例は化療あり群の耐性すなわち獲得耐性を有する症例より感染して発病することがほとんどであると考えられるから化療あり群の耐性の頻度が初回耐性の頻度に充分影響を与えることが考慮される。

今回の調査では化療ありの耐性の頻度は46.8%であり過去調査された7回の成績に比し最低であり経時的に減少する値を示している。

リビアにおいては1973年に結核予防法が制定され抗結核薬が一般病院、個人の開業医、薬局などでは入手不能になつてから33.3%の初回耐性の頻度が13.7%に減少したことが示されている<sup>15)</sup>。

この報告は初回耐性の頻度がその地区の結核対策のindexを示すものであることが、わが国でも命令入所制度が制定されて以来化療あり群の耐性の逐年的減少がみられたことと合わせて興味深いものと考えられる。

結核の治療期間の短縮化に伴い初回治療でも初めよりRFP, EBなどの強力な二次薬が使用されることが高率になりつつある。したがつてこれら二次薬の初回耐性の頻度を知るとは疫学的にも臨床的にも重要である。

施設の成績の調査は今回が初めてであるが、その頻度は化療なし群では5.3%、化療あり群では22.3%であり一次薬に比し低率であるが、菌検査センターの成績にて

逐年的推移をみると今回初めて化療なし群にて2剤耐性がみられたこと、薬剤別では化療あり群のRFPの耐性の頻度が増加していることが注目される。

将来これら二次薬の耐性の頻度も引き続き注意深く調査することが必要であろう。

## 結 論

1977年7月1日から同年12月31日の半年間に療研に属する75の施設に新た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7回の成績と比較して逐年的推移を検討した。

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施設の成績と比較して報告した。

1977年の初回耐性の頻度は15.4%であり、この値は1961年をpeakとして1963年からほぼ横這いの状態であり、一方化療あり群では46.8%で1963年をpeakに明らかに減少傾向を示している。

二次薬の初回耐性の頻度はセンター成績では化療なし群で1.5%、化療あり群で22.0%であり、今回初めて化療なし群で2剤耐性がみられたこと、薬剤別では化療あり群のRFPの耐性が増加していることが注目され、更に引き続き調査する必要があることが強く示唆された。

(謝辞ならびに文献は次号の第2編に一括して記す)