

結核予防法の基準治療と結核菌の 薬剤耐性化に関する統計的観察

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任：柿下正道教授)

小 西 健 一
山 本 純 夫
稲 葉 隆
柳 下 鞆 男
奥 村 日 貞 太

(受付：昭和34年9月11日)

緒 言

結核菌はいずれの抗結核剤に対しても耐性を獲得し、ために治療上に支障を来していることは周知のところ、昭和32年に改正された結核予防法に基づく「結核の医療基準」において結核菌の薬剤耐性化を重要視して、再治療および継続治療の場合使用しようとする化学療法剤に対する結核菌の感受性の成績証明書添付が要

求せらるるにいたつた。私達の教室も石川県の結核菌耐性検査機関に指定せられ、石川県医師会を通じてその検査を実施している、昭和33年度において結核の治療基準に従つて治療せられた患者喀痰中の結核菌の検出とその耐性菌の発現状況を報告し、結核化学療法の一指針に資せんとする次第である。

検査材料および検査方法

被検材料は医師会より届けられた1,000例の喀痰(乾燥せるものは除外した)で、検査方法は昭和30年10月公第849号に示された「結核菌耐性検査実施要領」に基づき薬剤含有3%小川培地を使用し直接法によつ

て測定した。薬剤の含量はSMおよびPASは1r, 10r, 100r/ml, INHは0.1r, 1r, 10r/mlとし、判定は培養後1カ月以後とし最終判定を2カ月とした。

検 査 成 績

被検喀痰総数1,000例中結核菌の発育を認められたものは322例で被検数の32.2%すなわち1/3が陽性であつた。この成績は東京女子医大中央検査部における4カ年間の成績¹⁾より上廻つている。また菌の発育を認めたものうちいずれかの薬剤に耐性を示したものは217例で被検総数にたいし21.7%、検出菌の67.4%に相当してい

た、すなわち既に化学療法を受けた者の1/3、(または排菌者の1/2以上)は抗結核剤に対する耐性菌を排出している、化学療法再開に際し薬剤に対する感受性を測定することの必要性を痛感する次第である。次に常用される薬剤別による耐性化の状況をみるに第1表に示すごとく、SMに対しては271例中170例で最も多く、

ついで PAS の103例, INH に対しては最も少なく95例であつた。さらに3剤相互間における耐性化の関係をみるに, すべての症例は2剤または3剤併用治療患者であるにかかわらず SM に単独耐性化せるもの64例(29.55%)で最も多く, ついで SM と PAS に対する二重耐性(42例19.3%) および SM—PAS—INH の三重耐性化(34例15.7%)であつた。しこうして PAS—INH 二重耐性および PAS 単独耐性が最も少なかつた。

薬物使用量と耐性菌発現との関係

耐性菌を検出した喀痰検査依頼者に対し, その患者の検査物件提出時までの化学療法の種類と使用量とを照合し回答を得たものについて検討を加えると次のごとくであつた。

(1) SM について

いずれも SM, PAS 併用あるいは SM, PAS, INH 3者併用例であつたが SM の使用量についてのみ検討すれば次のごとくであつた。SM 使用者158例中, 125例すなわち79.1%に10 γ /ml 以上の耐性菌の排出を認め, 3種の薬物中最も多数であつた。

石川県における SM の第1回使用許可量である52gm までの使用で耐性化を認めなかつたものは158例中125例(79.1%)でその8割をしめ, 耐性化の認められたものは33例でしかも100 γ /ml 以上の高度耐性を示したものはその大部分の30例であつた。しかし一方53gm 以上(第2回以上の治療者)使用した101例中15例には耐性菌を認めず, ことに100gm 以上の使用者60例中の $\frac{1}{4}$ が感性菌を排出していたことは興味もあり今後の治療にも考慮すべきであると

思う。今試みに4症例を示すと第3表のごとくであるがいずれも INH に対し耐性化を認めている点は一部体質との関係をも示唆するものとも思考される

(2) PAS について(第4表参照) PAS 使用量の明らかなもの222名について検討するに, 全般を通じ10 γ /ml 以上の耐性菌排出者は75例(33.3%)で $\frac{1}{3}$ に相当していた, また第1回許可量の1,800gm までの服用者において既に32.4%の耐性菌排出者を認め, それ以上の量を服用した者148例においても $\frac{1}{3}$ の54例を認めるに過ぎなかつた。また SM の場合と異なり100 γ /ml 以上の耐性菌排出者はわずかに PAS 服用者の1割にあたる25名であつた。PAS の場合でもきわめて大量療法すなわち SM 264gm, PAS 10,800gm, INH 20gm 投与の症例で SM に10 γ /ml の不完全耐性を示し, PAS と INH には感性の菌を排出している1症例を認めたこともまた興味深い。

(3) INH について(第5表)

INH 服用者123例について検討するにいずれの症例も PAS との併用あるいは SM を加えた3者併用であるにかかわらず, その半数の63例において耐性菌の排出を認めた。しかもこの場合も20gm 以内の使用者32例中半数に近い14例に耐性菌を認めた。しこうしてその内40%は10 γ /ml の高度耐性菌排出者であつた。INH の場合は第2回許可量以上の使用者においては50%以上に耐性菌の排出を認めた。しかしながら, INH の大量すなわち388gm, 115gm, 239gm を服用した3症例において INH の耐性菌を認めなかつたことは興味深い。

む す び

私達は結核予防法の治療基準に基づき, 化学療法を1回以上行われた肺結核患者喀痰より培養による菌検索を行うと同時に SM, PAS, INH に対する耐性を測定し, その統計的観察を試みた。結核菌の耐性化は一般に認められているように SM, INH に対しては容易で,

PAS に対しては3者中最も耐性化し難いことを明らかにしたが, しかし文部省および厚生省の研究班において, 実験的あるいは臨床的に充分検討された方法をもつてしてもなお $\frac{1}{3}$ 以上に耐性菌の出現を認めることは誠に遺憾とするところであり, さらに今回(昭和34年8月)の改正

をみるにいたつたゆえんでもあろう。しかしながら第6表に掲げた症例はいずれかの薬剤を大量に使用したものゝ耐性発現の関係を示したもので、先にも述べたように結核菌の耐性化はかならずしも使用量とは平行せず、又いずれも空洞を有する重症例であるので患者の症状のみと因縁づけることも困難である。こうした事実から考察しても結核菌の薬剤耐性化の機序解明に

は一層困難さを感じずる次第である。

また先に教室の三枝²⁾および曾我³⁾の報告したように耐性菌の含まれた喀痰が道路上に散布されている事実ならびに耐性菌による感染症例⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾も報告されているので結核の化学療法による十分な治療効果を期待するためには薬剤の選択が最初より適確な耐性検査成績に基づいて行われるべきことを痛感する次第である。

文

- 1) 長田富香,他：臨床病理, 7 (2), 182, 1959.
- 2) 三枝慶一郎：金大結研年報, 14 (下), 321, 1955.
- 3) 曾我恒夫：金大結研年報, 16 (中), 231, 1958.
- 4) 芳賀敏彦：結核研究の進歩, 22, 149,

献

- 1958.
- 5) 砂原茂一：日結, 18 (7), 437, 1954.
- 6) 戸田忠雄：昭和33年度研究報告集録, 123頁
- 7) 酒井栄一：結核, 34 (5), 287, 1959.
- 8) 桜井広：日本医事新報, 1825, 29, 1959.

第1表 薬剤耐性結核菌検出成績

SM	PAS	INH	例数(%)
+	+	+	34 (15.7)
+	+	-	42 (19.3)
+	-	+	30 (13.8)
-	+	+	11 (5.1)
+	-	-	64 (29.5)
-	+	-	16 (7.5)
-	-	+	20 (9.2)

- 注 1) +……耐性を現す
 2) SM, PASは10r, INHは1rの各部分耐性以上を耐性菌とみなした。

第2表 SM 使用量と結核菌の耐性化との関係

SM 使用量 (gm)	症 例	感性菌 排出者	耐性菌 排出者	内 100r/ml 耐性菌	
				不完全	完 全
52 迄	57	18	39	18	12
53 ~ 70	8	1	7	1	4
71 ~ 80	17	4	13	5	4
81 ~ 90	4	1	3	1	1
91 ~ 100	12	3	9	4	2
101 以 上	60	6	54	18	14
計	158	33	125	47	37

第3表 化学療法と SM 耐性化との関係

症 例	薬 物 使 用 量 (gm)			耐 性 検 査 成 績		
	SM	PAS	INA	SM	PAS	INH
				0r 100r	10r100r	1r 10r
1	111	2,000	20	- -	- -	## -
2	120	5,450	37	- -	- -	+ -
3	102	3,320	20	- -	- -	+ -
4	104	3,600	30	- -	- -	## +
5	150	5,800	125	- -	+ -	+ -

第4表 PAS 使用量と結核菌の耐性化との関係

PAS 使用量 (gm)	症 例	感性菌 排出者	耐性菌 排出者	内 100r/ml 耐性菌	
				不完全	完 全
1,800 迄	74	50	24	6	3
1,801 ~ 2,000	1	1	0	0	0
2,001 ~ 3,000	46	33	13	2	0
3,001 ~ 4,000	38	25	13	3	3
4,001 ~ 5,000	22	17	5	0	1
5,001 以 上	41	21	20	3	4
計	222	147	75	14	11

第5表 INH 使用量と結核菌の耐性化との関係

INH 使用量 (gm)	症 例	感性菌 排出者	耐性菌 排出者	内 10r/ml 耐性菌	
				不完全	完 全
20 迄	32	18	14	5	2
21 ~ 30	16	7	9	3	1
31 ~ 40	21	11	10	3	1
41 ~ 50	11	4	7	2	1
51 ~ 60	9	5	4	0	0
61 ~ 70	13	7	6	1	3
71 以 上	21	8	13	2	4
計	123	60	63	16	12

第6表 大量化学療法と結核菌の耐性化との関係

患者名	薬物使用量 (gm)			耐性検査成績					
	SM	PAS	INH	SM		PAS		INH	
				10r	100r	10r	100r	1r	10r
油 あ	319	12,250	63	++	+	+++	+	-	-
木 正	312	13,500	115	+++	-	+++	-	-	-
諸 枝	316	7,800	26	++	-	-	-	++	+
吉 ち	280	8,600	40	++	-	+	+	+	15
今 勝	278	9,200	50	+	-	+	-	+++	+++
太 信	279	9,030	55	+++	-	+++	+++	-	-
宮 長	257	7,435	388	+	70	-	-	-	-
三 吉	104	3,320	239	+++	+++	-	-	-	-
川 勝	40	2,700	176	+++	+++	-	-	-	-
中 和	0	3,000	156	-	-	++	-	+++	-
藤 外	106	3,300	146	+++	-	-	-	+++	+++
中 福	15	1,800	130	-	-	++	-	++	-
田 利	150	5,800	125	-	-	+	-	+	-
田 仁	60	2,300	125	++	++	+	-	++	-
森 操	71	3,300	111	+++	+++	+++	-	3	-
古 英	80	3,500	106	+++	+	+	-	+	-
宮 政	50	3,600	105	-	-	+	-	-	-

+++……対照培地と同程度の発育
数字はコロニーの数