

# 諸種抗結核剤に対する耐性菌の研究

## 第 1 報

### 諸種抗結核剤治療患者に於ける 耐性菌の発現と其の臨床的研究

金沢大学結核研究所診療部 (主任: 鈴木茂一教授)

高 野 徹 雄

(受付: 昭和29年11月1日)

**Tetsuo TAKANO : STUDIES ON THE RESISTANCE OF TUBERCLE  
BACILLI AGAINST VARIOUS TUBERCULOSTATIC AGENTS  
Part 1. Studies on the Emergence of Resistant Strains of Tubercle  
Bacilli in Tuberculous Patients Treated by Various Tuberculostatic  
Agents and its Clinical Manifestation**

*Department of Clinical Research, Research Institute of  
Tuberculosis, Kanazawa University.  
(Director: Prof. Moichi SUZUKI)*

(Received for publication: Nov. 1, 1954.)

## 緒 言

抗結核剤に対する結核菌の耐性発現が単なる細菌学或は遺伝学的研究の対象たるに止まらず、結核患者の予後に重大な影響を及ぼしている事は既に周知の事実である。斯る抗結核剤に対する耐性菌発現の頻度、遅速及び耐性度の強弱が抗結核剤としての価値を左右して居り、従つて抗結核剤の選定及び投与方法は単に其の治

療効果のみならず耐性菌発現に関する性質をも考慮して決定さる可きものとなつた。私は此の見地より過去3ケ年に亘り抗結核剤治療患者の経過と耐性菌発現との関係を対比検討したのでここに其の成績を述べ諸賢の御批判を仰がんとする次第である。

## 実 験 方 法

### 〔I〕 被 検 患 者

金沢大学結核研究所診療部、石川県立中央病院、金沢聖霊病院並に鳴和病院に入院せる肺結核患者の喀痰菌574株を対象とした。

### 〔II〕 被検抗結核剤

- i) Streptomycin (SM) (培地含量 3 $\gamma$ /ml 以上に発育せるものを耐性菌とした)。
- ii) P-Aminosalicylic acid (PAS) (培地含量 3 $\gamma$ /ml 以上に発育せるものを耐性菌とした)。
- iii) Tibione (Tb1) (培地含量 25 $\gamma$ /ml 以上に発

育せるものを耐性菌とした)。

- iv) Isonicotinic acid hydrazide (INAH) (培地含量 3 $\gamma$ /ml 以上に発育せるものを耐性菌とした)。
- v) o-Aminophenol (OM) (培地含量 3 $\gamma$ /ml 以上に発育せるものを耐性菌とした)。

### 〔III〕 検 査 項 目

- i) 臨床的観察  
一般的臨床諸検査の他特にレ線学的検査は背腹位撮影法、断層撮影法、時に肺炎、脊椎後彎位

撮影法を行い、Holm<sup>(1)</sup> の分類に従つて耐性菌発現との関係を観察した。

ii) 耐性菌検索方法

喀痰及び分離結核菌を被検材料とする耐性菌検出方法は種々考案されているが、私は固型培地使用の直接法を主とし補足的に S. C. M. を適宜採用し、更に間接法をも応用して正鵠を期した。

(a) 直接法

① Slide Culture Method (S. C. M.)

Pryce<sup>(2)</sup>, Berry et al.<sup>(3)</sup> 等の考案に基き辻等<sup>(4)</sup> が改良せる方法に拠つた。

② 固型培地法

小川(政)<sup>(5)</sup> の方法に準拠して行つた

(b) 間接法

岡・片倉培地或は小川 3%KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地上の分離菌を10%家兎血清加 Kirchner 培地に浮游培養し発育せる菌膜に就て岡本・松田の方法<sup>(6)</sup> に従つて発育可能濃度を検した。

## 実験成績

### [ I ] SM耐性菌の発現に就て

#### a) SM投与量と耐性菌発現との関係

成人肺結核患者に対し、1日 0.5~1.0gm の SM を連日乃至間歇的に筋肉内へ注射した。SM投与量と耐性菌発現との関係は第1表 a に示す如く、10gm 以下の投与総量に於ては高度耐性菌は出現せず、培地含量 3.1 $\gamma$ /ml に 3 株、6.2 $\gamma$ /ml に 1 株夫々発育する軽度耐性菌が得られたに過ぎなかつた。投与量が 20gm に及べば 25 $\gamma$ /ml に発育可能な耐性菌が出現し、30gm にては其の 86% の患者に耐性菌を証明した。更に 60gm 以上投与せる症例は、何れも多発性有空洞者であつたが、全員耐性菌を排出し、70gm 以上となれば 25 $\gamma$ /ml 以下で発育阻止される菌株は全くなかつた。尚投与総量と耐性菌発現の頻度、耐性度との関係は正比的であり、投与量の増加と共に耐性菌の発現は高率且高度となつてゐる。

#### b) 病巣の大きさと耐性菌発現との関係

投与量と耐性菌発現の関係を病巣の大きさより観察すれば第1表 b の如き結果を示した。即ち投与量が 20gm 以下の場合に於ては小病巣保有者群に耐性菌発現が少なく、 $\frac{1}{3}$ 肺野以下病巣 (1群) では感受性菌が 81.8% も存するに拘らず、病巣  $\frac{1}{3}$ ~1 肺野に及べば 68.2%、1 肺野以上では 46.2% と次第に減少している。更に前回測定時よりも耐性度が上昇した症例が病巣  $\frac{1}{3}$ 肺野以下の者からは殆んど認

められなかつたのに比し 1 肺野以上の場合には稍々増加の傾向を示していた。一方投与量が 20gm 以上となつた場合の耐性菌発現率は病巣の大きさと略々無関係に増加した。然も耐性度の上昇せるものも病巣の大きさに必ずしも比例せず 2 群と 3 群の間には著明な差異が認められなかつた。即ち耐性菌発現は SM 投与量 20gm 以上となれば必ずしも病巣の大きさと比例する関係が認められなかつた。

#### c) 空洞の大きさと耐性菌発現との関係

空洞が存する場合の結核菌検出率は極めて高く、排出菌数も亦多い。SM 耐性菌発現と空洞の有無並に空洞の大きさととの関係は第1表 c に示す如く、明に空洞不明者群に比し有空洞者群の耐性菌発現率は高度である。更に有空洞者に就て空洞の大きさと耐性菌発現との関係を観ても、大空洞保有者群となるにつれ耐性度の高い者を多く認めた。而して投与量の関係をも併せ考えると、a 群 b 群 c 群 d 群 e 群を通じて 20gm 以下投与の場合の耐性菌発現は最も僅少である。殊に空洞不明者群たる a 群には耐性菌発現せるもの殆んどなく有空洞者群では b 群 (70%) c 群 (58%) d 群 (62.5%) e 群 (33.3%) と略比例的に感受性菌排出者が少数となる成績を示した。一方 20gm 以上では a 群 (6%) b 群 (9.5%) に少数感受性菌を認めたが、c, d, e の各群は総て耐

性菌排出者のみであつた。更に耐性度の上昇せるものも1.1×1.1cm以上の有空洞保者に於て多数に検出される結果となつている。而してc, d, eの各群では空洞の大きさは一致して高率に耐性菌排出者乃至耐性度上昇者を観た。

#### d) 病巣の変化と耐性菌発現との関係

投与量を考慮せざる場合の感受性菌排出者はI(良転) II(不変) III(悪化)群の順序に減じ、就中III群では僅か6%に過ぎない。投与量をも参照すれば、一般に各群とも20gm以下の場合にはそれ以上投与された者に比し耐性菌排出者少なく、良転者群と不変者群では明瞭な差異が認められなかつたが、悪化群では高率に耐性菌を喀出している。20gm以上投与された場合はI群のみに20%感受性菌の排出を認め、II, III群は総て耐性菌排出者で而も其の耐性度は高かつた。即ちSM投与者では良転せる者以外、仮令不変と判定される場合に於てもSM, 20gm以上注射された場合には耐性菌が発現しているという結果であつた。

#### e) 排菌量と耐性菌発現との関係

塗抹陰性培養陽性群(A群)の耐性菌発現は塗抹陽性群(B, C, D群)に比し少率である。A群中SM投与量20gm以下の症例では感受性菌を排出せる者は15例中13例(86.7%)も存し、20gm以上の場合には急激に耐性菌の発現が増加し、感受性菌は18例中2例(11.1%)で50.1gm以上となれば総て耐性菌のみとなり、耐性度も20gmを境として上昇した。排菌量の多いB群(Gaffky No. I~II)でも大体A群と同様な傾向を示している。而してC群(Gaffky No. III~V)に於ては仮令20gm以下の投与の場合でも感受性菌は(46.7%)と減少し、耐性度もA, B両群に比し増加し、更にD群(Gaffky No. IV~X)は投与量の如何に関らず全例が耐性菌を排泄していた。以上の如く排菌量の多い者に耐性菌の発現が著明となり、而も投与量とも比例していた。

#### f) SM, OM 併用療法と SM 耐性菌発現との関係

SM耐性菌発現が投与量及び臨床所見の増悪と密接な関係を示す事は前述の如くである。而してSM, OM併用療法時のSM耐性菌の出現をSM単独投与の場合と比較した成績の一部は第2表に示す如く単独投与に比し耐性菌出現は抑制される様であるが更に症例を追加して確認したいと思う。

#### (II) PAS 耐性菌の発現に就て

##### a) PAS投与量と耐性菌発現との関係

其の成績は第3表aの如くPAS1日5~10gm投与し其の総量500gm迄は耐性菌の発現極めて少く、46例中6例(12.9%)に軽度な耐性菌が発見されたが、投与総量1,000gm迄の患者群では、25 $\gamma$ /ml耐性菌喀出者は35例中2例(5.7%)12.5 $\gamma$ /mlの者は4例(11.4%)であつて、SMに比較すれば同一治療期間での耐性菌発現率は遙に少かつた。更に投与量の増加と共に耐性度も漸次増強し、1,500gm以上の投与者22例中3例は3 $\gamma$ /mlで他は総て6.2 $\gamma$ /ml以上の耐性度を示した。即ちPASの場合も治療期間の長き者、即ち投与総量の多い者に耐性菌発現を認めるが、SMの如く急速に高度耐性菌を招来しなかつた。

##### b) 病巣の大きさと耐性菌発現との関係

病巣が $\frac{1}{8}$ 肺野以下の症例(1群)の感受性菌排出率が最も多く、就中500gm以下の場合には耐性菌を全く認めない。501~1,500gmに及んでも13例中9例(69.2%)は感受性菌であつた。次で $\frac{1}{8}$ ~1肺野の範囲(2群)で500gm以下の場合17例中14例(82.3%)が感受性菌を喀出し、1群と略々同様の成績で、500~1,500gmの場合でも18例中10例(55.6%)と半数以上が感受性菌を喀出して居た。然し1,500gm以上投与せる症例では軽度であるが何れも耐性菌を排出して居り耐性度の上昇率も1群に比し増加していた。1肺野大以上の病巣を有する症例(3群)では漸増の傾向を示したがSMに於けるが如き激増の様相は窺われ

なかつた。即ちPASに於ては耐性菌発現率が病巣の大きさと正比例的で $\frac{1}{3}$ 肺野以上の病巣を有する症例に於て耐性菌発現が増加する。

### c) 空洞の大きさと耐性菌発現との関係

空洞不明者群(a群)では耐性菌発現は殆んど認められず、 $1.0 \times 1.0\text{cm}$ 以下の空洞を有する症例群(b群)でもPAS投与総量500gm以上で若干耐性菌が認められたに過ぎない。次でc群でも500gm以下の場合には耐性菌の発現なく、500gm以上より耐性菌発現し、1,500gm以上投与せる症例は総て耐性菌となり、更にd群では500gm以下に於ても耐性菌発現を認め、耐性度上昇も投与量に比例した。巨大空洞者群(e)でも感受性菌はSMの如く消失する事なく、1,500gm以下では30~50%に残存する成績となつたのである。耐性度は上昇したがSMの如く激増の傾向は見られず、PASに於ては一定の限度が存在する様である。即ち耐性菌獲得の少いPASに於ても空洞の大きさに比例して耐性菌は発現した。

### d) 病巣の変化とPAS耐性菌発現との関係

SM投与により次第に良転せる症例に於てもSM耐性菌の発現を見た。PASに於ても此点否定し得ず、若干の耐性菌発現を検出し得たが、長い投与期間を要するものと推定される。不変群(II群)では500gm以上の投与量に至り28例中3例(10.7%)に耐性菌が窺われ、1,500gm以上では9例中9例が耐性菌となつて居た。悪化群(III群)に於ても500gm以下ではI, II群と大体同様な傾向を示しているが、13例中8例(61.5%)と増加している。500gm以上ではI, II群より耐性菌発現が増加し、就中1,500gm以上ではSMに匹敵するが如き耐性度上昇を示すに至つている。即ちPASに於ても臨牀症状の悪化に比例して耐性菌は増加するが、I, II群では極めて緩慢であるのに比し、III群では相当急激な耐性獲得様相を呈する成績となつた。

### e) 排菌量と耐性菌発現との関係

塗抹陰性群と塗抹陽性群との間にはSMの如

き明かな差異は看られなかつたが、両群とも投与量に比例して耐性菌が発現した。大量排菌群(C群, D群)になると耐性度の上昇するものが認められ、其の率も投与量と排出菌量とに比例して増加した。以上の如く500gm以上の投与量で塗抹陽性群に幾分耐性菌発現率の増加を看たが、SMの如き高率ではなく、略々50%内外に過ぎない。即ちPASは結核菌の耐性発現の面よりすれば総ての症例に於て相当長期間の連続投与が可能なる事を窺知せしめた。

## (III) Tbl 耐性菌の発現に就て

### a) Tbl 投与量と耐性菌発現との関係

Tbl 毎日0.01~0.1gmを投与し、投与量と耐性菌発現との関係を窺るに、其の成績は第4表aに示す如く、Tblに於ても投与量と耐性菌発現とは幾分比例的關係にある。3gm以下の投与量では耐性菌を認めず、3.1~5.0gmの範囲で1例を5.1~10gmで6例中1例(16.7%)に、10.1~15gmとなれば6例中2例(33.3%)に耐性菌の発現を認めた。然し乍らここに於て注目される事は僅か3.1~5gmの投与例に於て既に耐性菌を喀出し、25 $\gamma$ /ml, 50 $\gamma$ /mlに発育可能な事である。斯る事はPASでは存在しなかつた現象で、少数例ではあつたが、PASの耐性菌発現様相とは稍々異なる印象を受けた。

### b) 病巣の大きさと耐性菌発現との関係

Tblに於ても病巣範囲の拡大に伴い耐性菌を排出し、I群からは感受性菌のみであつたが、2, 3群ではTbl投与量に比例して耐性菌が出現した。

### c) 空洞の大きさと耐性菌発現との関係

Tblを投与した患者は何れも明瞭な透亮像を有して居り、無空洞者に就ての観察は出来なかつた。有空洞者中小空洞保有群では耐性菌を検出し得ず、一方大空洞者群に於て数例の耐性菌排出者を認めたが、他方巨大空洞群からは全く発見されなかつた。

### d) 病巣の変化と耐性菌発現との関係

良転群並に悪化群に於ては耐性菌を認めなかつたが不変群12例中から4例を証明し得た。此点はSM, PASの態度と異なる印象を受けたが症例を追加して結論を得たい。

#### e) 排菌量と耐性菌発現

Tbl 投与量に於ては微量乃至少量排菌者よりは耐性菌を認めなかつたが大量排菌者群に於て証明された。大量排菌者に就て Tbl 投与量との関係を観るに 3gm 以下の場合には全く認め得ず、3.1gm以上の投与例中に耐性菌を証明した。即ち Tbl 投与群に於ても SM, PASに於ける如く耐性菌の発現は排菌量と関係あるものゝ如く推知された。

### 〔IV〕 INAH 耐性菌の発現に就て

#### a) INAH 投与量と耐性菌発現との関係

INAH の投与は 1 日 0.05~0.6gm で其の耐性菌の出現は極めて迅速で 5gm 以下の少量短期間投与に於て既に 13 例中 1 例 (7.7%) に発見された。投与量 5.1~10.0gm では 10 例中 5 例 (50.0%) に、10.1~20.0gm に及んで 11 例中 9 例 (91.8%) に耐性菌を認めると共に 25 $\gamma$ /ml の高度耐性菌を分離し得た。然も投与期間は僅か 1 ヶ月で殆んど耐性状態となり、20.1~30.0gm になれば 14 例何れも耐性菌であり、30.1~40.0gm の多量に及べば全服用者は 25 $\gamma$ /ml 以上の発育可能株を排出していた。

#### b) 病巣の大きさと耐性菌発現との関係

INAH 耐性菌の発現が容易で、 $\frac{1}{2}$ 肺野以下の病巣を有する 1 群に於ても 10.1gm 以上になれば極めて迅速に耐性菌を喀出した。病巣が一層増加し 2 群になれば 1 群より遙に高率となり、10.1gm 以上の投与者は全て耐性菌を排出し、更に病巣 1 肺野以上の場合では仮令 10gm 以下の少量投与例に於ても 8 例中 3 例 (37.5%) に耐性菌の発現を観た。INAH に於ける耐性菌発現も病巣の大きさと正比的ではあるが、小病巣保有者からも耐性菌を証明されたのが特徴と考えられる。

#### c) 空洞の大きさと耐性菌発現との関係

INAH 投与量 10gm 以下の場合、耐性菌を排出した者は何れも有空洞者群であつた。然し此の少量投与の場合空洞の大きさと必ずしも平行しなかつた。10.1~30.0gm 投与の場合には空洞の大きさと正比的に耐性菌発現が増加し、殊に 2.1 $\times$ 2.1cm 以上の空洞を有する場合は極めて容易である。而して投与量 30.1gm 以上となれば、感受性菌を排出する者なく、有空洞者に対する INAH 投与は耐性菌の発現を殆んど避け難いという成績となつてゐる。

#### d) 病巣の変化と耐性菌発現との関係

INAH 投与の場合には SM の如くレ線上良転と判定される症例にも耐性菌が発現した。即ち 10.1~30.0gm の投与量に於て 9 例中 2 例 (22.2%) にのみ感受性菌を認め、30gm 以上の場合仮令良転しても排出する喀痰菌は全て耐性菌となつてゐた。不変の場合は良転の例よりも高率に発現し、10gm 以下の少量短期間投与でも感受性菌は 11 例中 8 例 (72.8%) に減少して居り、10gm 以上の場合には何れも耐性状態であつた。更に悪化症例群 (III 群) では一層耐性菌発現は顕著となり、10gm 以下の投与量でも 5 例中 3 中 (60%) に感受性菌が認められるのみで、10gm 以上の場合には耐性菌排出者のみとなつた。

#### e) 排菌量と耐性菌発現との関係

INAH では微量排菌者群 (A 群) に於ても耐性状態を生じた。10.1~30.0gm 投与の場合感受性菌のみ検出し得たのは 4 例中 2 例となり、30.1gm 以上では耐性菌のみ喀出していた。塗抹陽性者群 (B, C, D 群) に於ても 10gm 以下の少量投与せる場合は少率であるが、10.1~30.0gm になれば B 群に於てすら全て耐性菌であつた。而も C, D 両群では B 群より更に高率に発現するのを認め、塗抹陽性者に於ては 10gm 以上の投与は全て耐性菌を出現する結果となつてゐる。INAH 投与に於ても排菌量と耐性菌発現との間に正比的関係が窺われ、而も仮令塗抹陰性となるも培養により

得た結核菌は耐性を増加していた事を知つた。更に喀痰菌定量培養により排菌量変化との耐性菌発現との関係を詳細に追究した処、定量培養の経過に次の4型が認められた。即ち、

1. 定量培養の復元期\*の生菌数が INAH 投与前より多い場合
2. 定量培養の復元期の生菌数が INAH 投与前程度なる場合
3. 定量培養の復元期の生菌数が INAH 投与前より少い場合
4. 定量培養に復元期が認められぬ場合

であり、1、2及び3の各型に於ては復元期に一致して耐性菌が発現するが、注目すべき点は4の如く漸次減少する場合にも耐性獲得が生ずる事である(第1, 2, 3, 4図参照)。

#### f) INAH, OM 併用療法と INAH 耐性菌発現との関係

SM に於ける如く INAH 耐性菌の発現状態が急激である事は周知の事実であり、私も亦上述の如く各観点より証明したのであるが、INAH+OM の併用療法が INAH 耐性菌発現に如何なる影響を及ぼすやを5症例に就て検討し良好なる成績を得ているが(第6表参照)、今後更に症例を追加し確認したい考えである。

### 考 按

耐性菌検索に際し最も重要な事は検出の方法である。現用されて居るのは直接法と間接法とであるが、前者は操作が容易で然も耐性決定が迅速であるという利点を有するが、後者より不正確という欠陥がある。此点に関し Youmans 等<sup>(7)</sup>は直接法の場合全喀痰菌を使用する為耐性状態を正確に評価出来るが、その反面可検材料内の接種菌量が少い場合には混入されている少量の耐性菌を見落す危険があると述べてい

#### [V] OM耐性菌の発現に就て

OM 内服療法を行い耐性菌の発現を検索した症例は210例で何れも1日0.5~2.5gmを2~3回に分服せしめた。其の成績は第7表に示す如く100~200gm投与群に於て1例、200~300gm投与群より4例感受性の低下せるものを認めた。これ等感受性低下例は病巣が1肺野以上、換言すれば重症例が多く、 $\frac{1}{3}$ ~1肺野群中では1名が包含されるに過ぎず、空洞有無に就てもこれ等各症例は有空洞者で、2.1×2.1cm以上の大きさの場合に限られ、中小空洞群には感受性変化を全く認めていない。病状の推移状況を参照した場合、不変に終始した者は1名のみで他は何れも悪化の傾向を辿っている。更に排菌量との関係に於ても微量排菌群より耐性発現が推定されず、大量排菌群に属する症例のみである。上記感受性低下例は全被検例中に於ては重症にして悪化の傾向にあり或は耐性菌発現も考慮されたのであるが投与量は必ずしも多量ではなく、寧ろ他に300~800gm(最長連続投与18ヶ月間に亘るものあり)を投与した者は30症例\*\*も算えるのであるが、これ等患者の喀痰菌よりは全く感受性株を分離するのみで耐性状態を推定し得なかつた。従つて前記感受性低下はOM投与による変化とは認め難い。

る。更に Colwell 等<sup>(8)</sup>も直接法では発現されず、間接法で初めて発見された症例がSMでは26%、PASでは19.2%であつたと報告し、芳賀<sup>(4)</sup>も微量菌排出者の場合には慎重に判定すべき事を強調して居る。今回の検索に當つてこれ等の諸点を考配して先ず直接法を実施し適宜間接法で再検索した。次に耐性値に影響を与えるのは培地の種類で、液体培地では耐性が低く出る傾向を Williston 等<sup>(10)</sup>が Herrold の卵黄

\* 一時減少後の再増加を復元と仮称した。

\*\* 長期間 OM 連続内服患者の経過に就ては別稿で報告の予定である。

寒天培地と Proskauer-Beck の液体培地との比較で、Bernstein等<sup>(11)</sup>も ATS 培地と Dubos 培地との比較で述べている。従つて私の諸成績は此点に留意し固型培地の成績を記載した。尚迅速法として採用せる S. C. M. に就て本邦では金沢等<sup>(12)</sup>、後藤等<sup>(13)</sup>、辻等<sup>(4)</sup>の報告があり、Cumming 等<sup>(14)</sup>は S. C. M. と Löwenstein-Jensen 培地を使用した直接法との比較では 77.2% に一致したと記載した。然し乍ら本法の判定に際し、微量排菌者の場合は判定不能で、菌の発育が一樣でなく、且液体培地の通弊として雑菌混入が多い欠点が存する為、前二者に比し実用価値が少いと推定された。耐性表現には最初発育阻止濃度を基準として耐性度を現す方法がとられ、次で耐性菌の量的概念が挿入され、Youmans等<sup>(7)</sup>の完全耐性、不完全耐性、北本<sup>(15)</sup>の主動菌抵抗、別動菌抵抗、Traudeau 協会<sup>(16)</sup>の完全耐性、部分耐性等の報告を見たが、然し之等とて完全な表現方法とは云い難い。又一方耐性の判定基準として薬剤の血中濃度、治療前結核菌感受性との比較、治療効果の有無の三点より論述されているが<sup>(17)</sup>、治療効果の判定には主観的要素の介入、血中濃度に就ても之が結核菌に接触する体液の濃度を表すや否やを考査する時治療前結核菌の発育可能濃度（一般的には正常感受性菌の夫に一致）と比較して耐性菌を決定する方法が現段階に於ては妥当であると考え、今回の判定に際しては此の方法を採用した。細菌の薬剤耐性獲得に関する因子は細菌と薬剤の両面より考慮すべきで私はこれ等の諸条件に就て前記成績を検討する事にする。

先ず薬剤の面よりすれば SM に関する耐性菌発見の報告は Bernstein等<sup>(18)</sup>、Youmans等<sup>(19)</sup>及び D'Esopo 等<sup>(20)</sup>によりなされて居り、既に旧聞に属するとはいえ、何れも耐性獲得現象の容易なる事を強調して居り、私の成績も此点に関しては全く一致するものである。而も私の症例は投与量に重点をおいてまとめたのであつて、此の内には連続的、間歇的投与法又一部連

続一部間歇等色々の場合が含まれているが、何れの場合にも量と使用期間とに関係し、単独投与の如何なる方法でも耐性発現は防止出来ない様である。

PAS 耐性菌に関しては長期間使用の臨床例より分離可能であつたと報告<sup>(21)(22)(23)</sup>されている。Carstensen<sup>(21)</sup>は PAS 連続投与(1日15g)6ヶ月以上の患者79例中10例が 15 $\gamma$ /ml に発育可能であつたと云い、Tempel 等<sup>(24)</sup>は 12gm 120日間治療後 33.3% に耐性菌を見ている。本邦に於ても厚生省結核療法研究協議会<sup>(25)</sup>は1日5~10gm を連日投与せる場合7週後の成績で 10 $\gamma$ /ml 以上の耐性菌を 10% に認めている。私の成績に於ては 3.1 $\gamma$ /ml 以上を耐性菌とせる為、少々高率に発生した事になつて居るが、500~1000gm の投与量で 37.2% に耐性菌排出者を認めた。(10 $\gamma$ /ml 以上で発育を認めた者は 17.1% であつた。)

Tbl 耐性菌の記載<sup>(26)(27) 28)(29)(30)</sup>も多く、Pothmann<sup>(29)</sup>は治療前患者より Tbl 耐性菌分離も可能であると述べ、Mollav<sup>(28)</sup>も治療後2週に耐性菌の発現を認め、Pothmann の提唱を是認している様である。私の成績では投与量或は治療日数に比例して Tbl 耐性菌が発現し、本邦に於ける小山等<sup>(31)</sup>、小酒井等<sup>(32)</sup>の報告と似た成績となつた。尚日比野<sup>(33)</sup>は 10g 以上の投与量に於て、牛尾等<sup>(34)</sup>は 6ヶ月以上の投与により夫々耐性菌招来の可能性を警告している。私の実験成績では 3gm 以上の投与量に達せる場合 Tbl 耐性菌の発現が認められる成績となつて居る。

INAH 耐性菌の頻出性に就ては近時多数の報告が之を裏証<sup>(35)(35)(37)(38)(39)(40)</sup>しており、突然的で而も急激的である点に於ては私の成績と全く軌を一にして居り、厚生省結核療法研究協議会<sup>(25)</sup>は治療期間に比例して INAH 耐性が増加すると云い、又小酒井等<sup>(41)</sup>及び小川政等<sup>(42)</sup>の病状悪化と共に耐性度が増加すると云う報告とも一致するものである。INAH に於ては SM に於ける如く自然耐性菌の存する事を Mid-

dlebrook等<sup>(38)</sup>及びHobby<sup>(40)</sup>が記載して居る点も亦注目すべきである。

o-Aminophenol に対する耐性菌の検索は松田<sup>(43)</sup>が試験管内実験に就て、更に東野<sup>(44)</sup>が“303”製剤治療海猿並に患者を対象として種々行つたが、兩者共耐性菌発現の事実を確認し得なかつた。其の後本教室<sup>(45)</sup>並に共同研究者等<sup>(46)</sup>により治療成績の検討と相俟つてOM耐性菌の分離に留意したのであるが、未だ耐性菌を検出し得ず、前述せる成績の如く714g(18ヶ月間)の単独投与例に於ても耐性菌は発現しなかつた。然し乍らOM自体大量投与されなかつた患者数名に於てSM耐性菌発現に際し、OMに対する感受性の低下を認めたものもあるが、其の患者は重症にして巨大空洞を認め、喀痰中に常時多数の菌を証明したもので此の事は今後充分検討さるべき点である。尚柳田<sup>(47)</sup>は継代培養する事により、最初の何倍濃度迄発育するかという抵抗獲得指数が大腸菌を使用しての実験に於てPhenolはSMの $\frac{1}{4,000}$ であると述べている。Phenolとo-Aminophenolとは構造が類似して居り、抵抗獲得指数も略同値と想定されるが、此事よりしてもo-Aminophenolに対する耐性菌発現が極めて至難であると推定されたのである。

以上は各薬剤に対する結核菌の耐性発現の難易に就て比較考察したのであるが、OM<PAS<TbI<INAH<SMの順序に耐性菌の発現率が増加する成績となつた。次で臨床所見との関係では抗結核剤投与量が耐性菌発現に如何に影響するやに就て検討した処、SM, PAS, INAHに於ては明かに投与量の増加に伴い耐性菌の発現が容易となり、就中SM, INAHに於ては急速に耐性菌が発現するが、OM投与患者に於ては必ずしも投与量に関係せず、210名中5名(投与量100~300gm)に軽度の感受性低下(3 $\gamma$ /mlに発育)を見たのみであつた。次に投与された抗結核剤に接触する結核菌量を支配する項目として病巣の大きさとの関係に於ては、SM, PAS, TbI, OMは病巣の拡大に比例して耐性菌が発

現するに反し、INAHに於ては、必ずしも正比的でなく、1肺野以上に病巣を有する症例群の耐性菌発現率がそれ以下の病巣範囲の者より幾分低率と云う成績を得た。

空洞の有無と耐性菌発現の関係に就ては既にHoward等<sup>(48)</sup>及びHowlett等<sup>(49)</sup>が述べているが、私は更に有空洞者に就てレ線上空洞像を大きさに依り区分し、之と耐性菌発現との関係を検索した処、明瞭に大空洞者群の方が小空洞者群より耐性菌を高率に発現した。更に空洞像が逐月的に縮少或は濃縮の過程が窺える良転例に於ても耐性度の上昇する場合があり、空洞像の良転のみにて耐性獲得現象の停滞は予想出来ない事も知つたのである。尚空洞の有無により明確な差異が存し、有空洞者に発現率が遙かに高率であつた。臨床経過と耐性発現率との関係はTbI投与者群が一致しなかつた以外、何れの抗結核剤投与群に於ても悪化例に耐性菌発現が高率であり、次は不変者群で、良転者群にあつては最も低率であつた。喀出菌量と耐性菌発現との関係に就ても排菌量の多い者に発現率は上昇するが塗抹陽性者群と塗抹陰性(培養陽性)者群とを比較すると前者に遙かに高率に発現を見た。更に定量培養との間にも小川政<sup>(42)</sup>等及び勝木等<sup>(50)</sup>も述べているが復元期(一度減少し、再び増加する時期を仮称)に耐性菌が発現する 경우가多く、仮令復元様相の存しない症例にも耐性菌出現の可能性ありと推定された。以上の如く臨床所見の耐性菌発現への影響として症状の悪化時に於ける抗結核剤の長期間大量運用は耐性菌出現を助長する関係が得られた。

斯る耐性菌の発現が結核化学療法施行に際して回避出来ない現象と見做されるに至り、而も正常感受菌への復帰も至難の現在、抗結核剤投与法の改善が要求されるのである。先づ抗結核剤間歇的の投与に就てTempel等<sup>(24)</sup>、海老名等<sup>(51)</sup>及び日比野<sup>(33)</sup>等がSM間歇投与の成績を夫々報告し、3日毎間歇投与群が最も良い成績であつたと述べているが、投与量を考慮する時特別良好な結果とは云い得ない。私の成績でも



連続投与と間歇投与との耐性菌発現率に就ては明確な区別をつけ難い。即ち間歇的投与更には投与方法の選択は耐性菌発現防止に無力と推定し得たのである。

耐性菌発現を抑制し治療効果を維持する目的にて併用療法が現用され SM と PAS<sup>(52)(53)</sup><sup>(54)(55)(24)(56)(57)(58)</sup>, INAH と PAS 療法<sup>(39)</sup>

<sup>(59)(60)</sup>の SM 及び INAH 耐性菌に及ぼす影響が種々報告されて居り、私も此点に関し SM と OM, INAH と OM 併用療法の症例で夫々幾分耐性菌の発現抑制に効果ある如く感じているが、更に共同研究者と共に多数例に就て検討せんとするものである。

小 括

抗結核剤投与患者に就て臨床所見並に薬剤投与量とそれ等薬剤に対する耐性菌発現との関係を検討し、次の結果を得た。

- 1) 抗結核剤投与により患者の臨床諸症状は良転するが、引続き結核菌陽性の場合早晚耐性菌を排出するに至る。
- 2) 之等耐性菌発現は薬剤の種類、投与量、臨床所見の軽重等に依つて左右されるが、何れの薬剤に於ても投与量の多い程高度耐性菌が

発現する。

- 3) 耐性菌発現は SM 及び INAH に於ては最も容易で、次は Tbl 及び PAS であるが、現在迄の研究では長期間連続投与にも拘らず OM に対する耐性菌は認めていない。

稿を終ふるに臨み本研究遂行に対し終始絶大な御援助を賜つた前石川県立中央病院長倉重博士、前聖霊病院長谷村博士、鳴和病院副院長山本博士の三氏に深甚なる謝意を表するものである。

文 献

1) Holm, J.: Publ. Hlth. Rep. Wash., 16, 1426, 1946. 2) Pryce, D. M.: J. Path. & Bact., 193, 327, 1941. 3) Berry, J. W. et al.: Am. Rev. Tuberc., 60 (1), 51, 1949. 4) 辻周介, 他: 日本臨床結核, 2 (10), 463, 1950. 5) 小川正敏, 他: 日本臨床結核, 11 (9), 562, 1952. 6) 岡本謙, 他: 金大結研年報, 2, 93, 1944. 7) Youmans, G. P. et al.: Am. Rev. Tuberc., 61(4), 569, 1950. 8) Colwell, C. A. et al.: Am. Rev. Tuberc., 63 (6), 679, 1951. 9) 芳賀敏彦: 臨床病理, 1 (1), 37, 1953. 10) Williston, E. H. et al.: Am. Rev. Tuberc., 59 (3), 336, 1949. 11) Bernstein, S. et al.: Am. Rev. Tuberc., 62(1), 101, 1951. 12) 金沢謙, 他: 慶応医学, 28 (8), 379, 1951. 13) 後藤敏夫, 他: 総合臨床, 2 (5), 19, 1953. 14) Cumings, M. et al.: Am. Rev. Tuberc., 59 (5), 599, 1947. 15) 北本治: 臨床, 6 (4), 44, 1953. 16) Report of the Clinical Laboratory: Am. Rev. Tuberc., 65 (1), 105, 1952. 17) 小川辰次: 結核の臨床, 1(1), 6, 1953. 18) Bernstein, S. et al.: Am. Rev. Tuberc., 58 (3),

334, 1948. 19) Youmans, G. P. et al.: Am. Rev. Tuberc., 55(6), 529, 1947. 20) D'Esopo, N. D. et al.: Am. Rev. Tuberc., 56 (6), 589, 1947. 21) Carstensen, B.: Am. Rev. Tuberc., 61(5), 613, 1950. 22) Estalke, C. Jr., et al.: Dis. of Chest, 16 (1), 1, 1949. 23) Karlson, A. G. et al.: Dis. of Chest, 16(6), 667, 1949. 24) Tempel, C. W. et al.: Am. Rev. Tuberc., 63 (3), 295, 1951. 25) 厚生省結核療法研究協議会: 日本医事新報, 1516, 3, 1953. 26) Sandhaus, H. S. et al.: Am. Rev. Tuberc., 64 (2), 170, 1951. 27) Childress, W. G. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 692, 1952. 28) Mollav, M. et al.: Am. Rev. Tuberc., 63(4), 487, 1951. 29) Pothmann, F. Z.: Beitr. Klin. Tuberk., 105, 487, 1951. 30) Cohn, S. S. et al.: Dis. of Chest, 23(5), 507, 1953. 31) 小山善之, 他: 医療, 5 (2), 141, 1951. 32) 小酒井望: 日本臨床結核, 10 (6), 57, 1951. 33) 日比野進: 日本医事新報, 1477, 27, 1952. 34) 牛尾耕一, 他: 結核, 26(9, 10, 11), 573, 1951. 35) Steen-

- ken, W. Jr. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 754, 1952. 36) Buck, M. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 759, 1952. 37) Pansy, F. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 761, 1952. 38) Middelbrook, G. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 765, 1952. 39) Szybalski, W. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 768, 1952. 40) Hobby, G.L.: Am. Rev. Tuberc., 65(6), 771, 1952. 41) 小酒井望: 日本医事新報, 1490, 14, 1952. 42) 小川政敏, 他: 日本医事新報, 1477, 24, 1952. 43) 松田和夫: 金大結研年報, 10(下), 61, 1951. 44) 東野晋信: 金大結研年報, 9(上), 108, 1950. 45) 鈴木茂一: 新薬と臨床, 2(8), 9, 1953. 46) 柿下正道: 結核診療室, 2(8), 11, 1952. 47) 柳田友道: 自然, 6(10), 18, 1951. 48) Howard, W. L. et al.: Am. Rev. Tuberc., 59(4) 391, 1949. 49) Howlett, K. s. et al.: Am. Rev. Tuberc., 59(4), 402, 1953. 50) 勝木司馬之助, 他: 日本臨床結核, 12(2), 2102, 1953. 51) 海老名敏明, 他: 日本臨床結核, 11(9), 555, 1952. 52) Graessle, O. E. et al.: J. Bact., 57, 459, 1949. 53) Yegian, D. et al.: Am. Rev. Tuberc., 63(4), 483, 1951. 54) Bogen, E. et al.: Am. Rev. Tuberc., 63(4), 490, 1951. 55) Report of the Clinical Subcommittee on Medical Research and Therapy: Am. Rev. Tuberc., 63(4), 617, 1951. 56) Report to the Council on Pharmacy and Chemotherapy of Tuberculosis in Man: J. A. M. A., 143(3), 273, 1951. 57) Daniels, M. et al.: Brit. Med. J., (1), 1162, 1952. 58) James, L. A. et al.: Am. Rev. Tuberc., 63(3), 275, 1951. 59) 堂野前維摩郷, 他: 最新医学, 7(12), 118, 1952. 60) 小川政敏, 他: 日本医事新報, 1509, 9, 1953.

### Summary

Having examined the relation between clinical findings and emergence of drug resistant strains of tubercle bacilli, in patients who had been treated with tuberculostatic agents, it was obtained the following results.

- (1) The clinical findings improved with the administration of tuberculostatic agents, but it was found that drug resistant strains of tubercle bacilli appeared sooner or later in the patient's sputum if the patient continued to carry tubercle bacilli in spite of therapeutic treatments.
- (2) The development of the resistant strains was found to be affected by the kind and amount of the tuberculostatic agents used, and the severity of clinical symptoms. Whichever tuberculostatic agent is used, the larger the dose administered was, the more highly resistant were the isolated strains.
- (3) The development of resistant strains was found to be easiest with streptomycin, and INAH, second easiest with Tbl. No development of strains resistant against o-aminophenol was recognized so far notwithstanding its continuous administration.

Table 1. The correlation between emergence of resistant strains to SM and clinical findings

a) The correlation between SM dosis administrated and emergence of SM resistant strains

SM administrated dosis	Number of examined patients	Resistant grade								
		1.5 ( $\gamma$ /ml)	3.1 ( $\gamma$ /ml)	6.2 ( $\gamma$ /ml)	12.5 ( $\gamma$ /ml)	25 ( $\gamma$ /ml)	50 ( $\gamma$ /ml)	100 ( $\gamma$ /ml)	200 ( $\gamma$ /ml)	
Less 10gm	22	18 (81.8)	3 (13.6)	1 (4.6)	0	0	0	0	0	
10.1~20gm	29	17 (58.6)	6 (20.7)	3 (10.3)	1 (3.4)	2 (6.9)	0	0	0	
20.1~30gm	15	2 (13.3)	1 (6.7)	6 (40)	2 (13.3)	4 (26.7)	0	0	0	
30.1~40gm	41	2 (4.9)	9 (22.0)	7 (17.1)	7 (17.1)	9 (22)	5 (12.0)	2 (4.9)	0	
40.1~50gm	27	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	0	11 (40.9)	5 (18.5)	3 (11.1)	2 (7.4)	
50.1~60gm	25	0	3 (12)	0	4 (16)	1 (4)	2 (8)	12 (48)	3 (12)	
60.1~70gm	5	0	0	1 (20)	0	0	0	1 (20)	3 (60)	
70.1~100gm	7	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.1)	2 (28.6)	2 (28.6)	
Over 101gm	9	0	0	0	0	0	0	6 (66.7)	3 (33.3)	
Total	180	40 (22.2)	140 (77.8)							

The resistant grad here means the minimal concentration of the agent in which the sensible bacilli can not grew, and that number of colony was counted less 15 were neglected.

b) The correlation between size of lesion and emergence of SM resistant strains

Case group	Size of lesion	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		SM administrated dosis	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
1	Less $\frac{1}{3}$ Lung field	Less 20gm	22	18 (81.8)	0	3 (13.6)	1 (0.455)
		20.1~50gm	20	3 (15)	0	8 (40)	9 (45)
		Over50.1gm	8	0	0	4 (50)	4 (50)
		Total	50	21 (42)	0	15 (37.5)	14 (28)
2	$\frac{1}{3}$ ~1 Lung field	Less 20gm	16	11 (68.7)	0	4 (25)	1 (6.3)
		20.1~50gm	41	1 (2.4)	0	16 (39)	24 (58.5)
		Over50.1gm	21	0	0	9 (40.7)	12 (59.2)
		Total	78	12 (15.1)	0	29 (37.4)	37 (47.5)
3	Over 1 Lung field	Less 20gm	13	6 (46.2)	0	4 (30.1)	3 (23.6)
		20.1~50gm	22	1 (4.6)	0	8 (36.3)	13 (59.1)
		Over50.1gm	17	0	0	6 (35.4)	11 (64.9)
		Total	52	7 (13.4)	0	18 (34.5)	27 (52.1)

"Depreciation" and "rise" mean the case the fluctuation of growth of tubercle bacilli were seen on over 2 test tube culture comparing with the preceding testculture, and "invariable" schows that the case the difference of growth of tubercle bacilli on test tube culture were found within less 2 test tube.

c) The correlation between size of cavity and emergence of SM-resistant strains

Case group	Size of cavity	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		SM administered dose	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
a	Unknown	Less 20gm	15	14 (93.4)	0	0	1 (6.6)
		20.1~50gm	16	1 (6.2)	0	10 (62.5)	5 (31.2)
		Over50.1gm	7	0	0	5 (71.3)	2 (28.7)
		T tal	38	15 (39.5)	0	15 (39.5)	8 (21)
b	1.0×1.0cm ~ Less	Less 20gm	10	7 (70)	0	2 (20)	1 (10)
		20.1~50gm	21	2 (9.5)	0	13 (61.9)	6 (28.6)
		Over50.1gm	12	0	0	6 (50)	6 (50)
		Total	43	9 (20.9)	0	21 (48.8)	13 (30.3)
c	1.1×1.1cm ~ 2.0×2.0cm	Less 20gm	12	7 (58.2)	0	5 (41.7)	0
		20.1~50gm	15	1 (6.6)	0	5 (33.3)	9 (60.1)
		Over50.1gm	14	0	0	5 (35.8)	9 (64.1)
		Total	41	8 (19.5)	0	15 (36.8)	18 (43.6)
d	2.1×2.1cm ~ 5.0×5.0cm	Less 20gm	8	5 (62.5)	0	2 (25)	1 (12.5)
		20.1~50gm	17	0	0	3 (17.7)	14 (82.3)
		Over50.1gm	9	0	0	2 (22.2)	7 (77.7)
		Total	34	5 (14.9)	0	7 (20.3)	22 (64.8)
e	5.1×5.1cm ~ Over	Less 20gm	6	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
		20.1~50gm	14	0	0	1 (7.1)	13 (92.9)
		Over50.1gm	14	0	0	1 (25)	3 (75)
		Total	24	2 (8.3)	0	4 (16.7)	18 (75)

d) The correlation between change of lesion and emergence of SM-resistant strains

Case group	Change of lesion	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		SM administered dose	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
I	Aggravated	Less 20gm	18	16 (88.9)	0	2 (11.1)	0
		20.1~50gm	25	5 (20)	0	12 (48)	8 (32)
		Over50.1gm	10	0	0	4 (40)	6 (60)
		Total	53	21 (39.6)	0	18 (34)	14 (26.4)
II	Invariable	Less 20gm	20	16 (80)	0	3 (15)	1 (5)
		20.1~50gm	38	0	0	14 (36.8)	24 (63.2)
		Over50.1gm	19	0	0	8 (42)	11 (58)
		Total	77	16 (20.7)	0	25 (32.4)	36 (46.9)
III	Improved	Less 20gm	13	3 (23)	0	6 (46.2)	4 (30.8)
		20.1~50gm	20	0	0	6 (30)	14 (70)
		Over50.1gm	17	0	0	5 (29.4)	12 (70.6)
		Total	50	3 (6)	0	17 (34)	30 (60)

e) The correlation between amount of tubercle bacilli evacuated and emergence of SM-resistant strains

Case group	Fluctuation of resistant grade			Normal limit	Resistant limit		
	Amount of bacilli evacuated	SM administrated dosis	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
A	Smear (-) Culture(+)	Less 20gm	15	13 (86.7)	0	2 (13.2)	0
		20.1~50gm	18	2 (11.1)	0	10 (55.5)	6 (33.3)
		Over50.1gm	7	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)
		Total	40	15 (7.5)	0	17 (42.5)	8 (20)
B	Gaffky No. I~II	Less 20gm	18	15 (83.3)	0	3 (16.7)	0
		20.1~50gm	32	2 (6.3)	0	13 (40.6)	17 (53.4)
		Over50.1gm	15	0	0	9 (60)	6 (40)
		Total	65	17 (26.2)	0	25 (38.4)	23 (35.4)
C	Gaffky No. III~V	Less 20gm	15	7 (26.7)	0	5 (33.3)	3 (20)
		20.1~50gm	25	1 (4)	0	8 (38)	16 (64)
		Over50.1gm	16	0	0	5 (31.3)	11 (68.8)
		Total	56	8 (14.3)	0	18 (32)	30 (50.6)
D	Gaffky No. VI~X	Less 20gm	3	0	0	1 (33.3)	2 (66.6)
		20.1~50gm	8	0	0	1 (12.5)	7 (87.5)
		Over50.1gm	8	0	0	0	8
		Total	19	0	0	2 (6.05)	17 (82.5)

Table 2. Emergence of SM-resistant tubercle bacilli isolated from tuberculosis patients treated with SM and OM

Case	Administrated dosis		Resistant grade	
	SM	OM	SM	OM
T. K.	62g	.	200γ/ml	.
K. M.	37g	235g	0.7γ/ml	1.5γ/ml
H. M.	32g	170g	12.5γ/ml	1.5γ/ml
S. H.	21g	259g	1.5γ/ml	1.5γ/ml
K. B.	40g	62g	25γ/ml	1.5γ/ml
S. M.	20g	55g	1.5γ/ml	1.5γ/ml

Table 3. The correlation between emergence of resistant strains to PAS and clinical findings.

a) The correlation between PAS dosis administrated and emergence of PAS-resistant strains

PAS administrated dosis	Number of examined patients	Resistant grade							
		1.5 ( $\gamma$ /ml)	3.1 ( $\gamma$ /ml)	6.2 ( $\gamma$ /ml)	12.5 ( $\gamma$ /ml)	25 ( $\gamma$ /ml)	50 ( $\gamma$ /ml)	100 ( $\gamma$ /ml)	
Less 500gm	46	40 (86.9)	5 (10.8)	1 (2.1)	0	0	0	0	
501~1000gm	35	22 (62.8)	1 (2.8)	6 (17.1)	4 (11.4)	2 (5.7)	0	0	
1001~1500gm	7	1 (14.2)	1 (14.2)	2 (28.5)	1 (14.2)	0	1 (14.2)	1 (14.2)	
1501~2501gm	13	0	2 (15.4)	5 (38.4)	6 (46.1)	0	0	0	
Over 2501gm	9	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (11.1)	
Total	110	63 (57.2)	47 (42.7)						

PAS-resistant grade ; Over  $3\gamma$ /ml

b) The correlation between size of lesion and emergence of PAS-resistant strains

Case group	Size of lesion	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		PAS administrated dosis	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
1	Less $\frac{1}{3}$ Lung field	Less 500gm	18	18	0	0	0
		501~1500gm	13	9 (69.2)	0	4 (30.8)	0
		Over 1501gm	3	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
		Total	34	28 (82.4)	0	6 (17.6)	0
2	$\frac{1}{3}$ ~1 Lung field	Less 500gm	17	14 (82.3)	0	3 (17.6)	0
		501~1500gm	18	10 (55.6)	0	6 (33.3)	2 (11.1)
		Over 1501gm	10	0	0	6 (60)	4 (40)
		Total	45	24 (53.3)	0	15 (33.3)	6 (13.3)
3	Over 1 Lung field	Less 500gm	11	8 (72.7)	0	3 (27.3)	0
		501~1500gm	11	4 (36.3)	0	5 (45.4)	2 (18.3)
		Over 1501gm	9	0	0	6 (66.6)	3 (33.3)
		Total	31	12 (38.7)	0	14 (45.2)	5 (16.2)

c) The correlation between size of cavity and emergence of PAS-resistant strains

Case group	Size of cavity	Fluctuation of resistant grade				Resistant limit		
		Number of administered patients				Normal limit	Depre-Inv- ciation able	Rise
a	Unknown	Less 500gm	17	0	0	17	0	0
		501~1500gm	10	0	0	10	0	0
		Over 1501gm	3	0	3	0	0	3
		Total	30	27 (90)	3 (10)	0	0	0
b	1.0 × 1.0cm ~ Less	Less 500gm	8	0	0	8	0	0
		501~1500gm	7	3 (42.8)	4 (57.2)	0	0	0
		Over 1501gm	6	1 (16.7)	5 (83.3)	0	0	0
		Total	21	12 (57.1)	9 (42.9)	0	0	0
c	1.1 × 1.1cm ~ 2.0 × 2.0cm	Less 500gm	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0	0	0
		501~1500gm	12	5 (41.7)	6 (50)	1 (8.3)	1	1
		Over 1501gm	4	0	0	3 (75)	1 (25)	0
		Total	25	13 (52)	10 (40)	2 (8)	2	0
d	2.1 × 2.1cm ~ 5.0 × 5.0cm	Less 500gm	9	6 (66.7)	3 (33.3)	0	0	0
		501~1500gm	7	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	1	1
		Over 1501gm	3	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0
		Total	19	8 (42.1)	8 (42.1)	3 (15.8)	3	2
e	5.1 × 5.1cm ~ Over	Less 500gm	3	1 (33.3)	2 (66.6)	0	0	0
		501~1500gm	6	3 (50)	1 (16.6)	2 (33.3)	2	2
		Over 1501gm	6	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	0
		Total	15	4 (26.7)	5 (33.3)	6 (40)	6	6

d) The correlation between change of lesion and emergence of PAS-resistant strains

Case group	Change of lesion	Fluctuation of resistant grade				Resistant limit		
		Number of administered patients				Normal limit	Depre-Inv- ciation able	Rise
I	Aggravated	Less 500gm	12	0	0	12	0	0
		501~1500gm	8	6 (75)	2 (25)	0	0	0
		Over 1501gm	3	1 (33.3)	2 (66.6)	0	0	0
		Total	23	19 (82.6)	4 (17.4)	0	0	0
II	Invariable	Less 500gm	21	20 (95.2)	1 (4.8)	0	0	0
		501~1500gm	28	15 (53.6)	10 (35.6)	3 (10.7)	3	3
		Over 1501gm	9	0	0	7 (77.7)	2 (22.3)	0
		Total	58	35 (60.3)	18 (31.1)	5 (8.6)	5	0
III	Improved	Less 500gm	13	8 (61.5)	5 (38.5)	0	0	0
		501~1500gm	6	2 (33.3)	3 (50)	0	0	1 (16.7)
		Over 1501gm	10	0	0	5 (50)	5 (50)	0
		Total	29	10 (34.5)	13 (44.9)	6 (20.6)	6	0

e) The correlation between amount of tubercle bacilli evacuated and emergence of PAS-resistant strains

Case group	Amount of bacilli evacuated	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		PAS administered dose	Number of examined patients		Depre- ciator	Invari- able	Rise
A	Smear (-) Culture(+)	Less 500gm	12	12	0	0	0
		501~1500gm	8	7 (87.5)	0	1 (12.5)	0
		Over 1501gm	5	0	0	5	0
		Total	25	19 (76)	0	6 (24)	0
B	Gaffky No. I~II	Less 500gm	9	8 (88.9)	0	1 (11.1)	0
		501~1500gm	11	5 (45.5)	0	6 (55.5)	0
		Over 1501gm	6	1 (16.6)	0	5 (83.4)	0
		Total	26	14 (54)	0	12 (46)	0
C	Gaffky No. III~V	Less 500gm	15	13 (86.6)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
		501~1500gm	13	6 (46.2)	0	5 (38.4)	2 (15.4)
		Over 1501gm	8	0	0	4 (50)	4 (50)
		Total	36	19 (52.7)	0	10 (27.8)	7 (19.4)
D	Gaffky No. VI~X	Less 500gm	10	7 (70)	0	1 (10)	2 (20)
		501~1500gm	10	5 (50)	0	3 (30)	2 (20)
		Over 1501gm	3	0	0	0	3
		Total	23	12 (52.1)	0	4 (17.4)	7 (30.4)

[ 16 ]

Table 4. The correlation between emergence of resistant strains to Tb 1 and clinical findings.

a) The correlation between Tb 1 dosis administrated and emergence of Tb 1-resistant strains

Tb1 administ- rated dosis	Number of examined patients	Resistant grade					
		3.1 ( $\gamma/ml$ )	6.2 ( $\gamma/ml$ )	12.5 ( $\gamma/ml$ )	25 ( $\gamma/ml$ )	50 ( $\gamma/ml$ )	100 ( $\gamma/ml$ )
Less 3gm	10	0	4	6	0	0	0
3.1~ 5gm	2	0	0	0	1	1	0
5.1~ 10gm	6	3	1	1	1	0	0
Over 10.1mg	6	0	3	1	2	0	0
Total	24	19 (79.1)			5 (20.9)		

Tb1-resistant grade ; Over 25 $\gamma/ml$



b) The correlation between size of lesion and emergence of Tbl resistant strains

Case group	Size of lesion	Fluctuation of resistant grade			Normal limit	Resistant limit		
		Tb1 administ-rated dosis	Number of examined patients			Depre-ciation	Invari-able	Rise
1	Less 1/3 Lung field	Less 3gm	2	2	0	0	0	
		3.1 ~ 10gm	3	3	0	0	0	
		Over 10.1gm	1	1	0	0	0	
		Total	6	6	0	0	0	
2	1/3 ~ 1 Lung field	Less 3gm	6	6	0	0	0	
		3.1 ~ 10gm	3	2	0	0	1	
		Over 10.1gm	2	1	0	0	1	
		Total	11	9	0	0	2	
3	Over 1 Lung field	Less 3gm	2	2	0	0	0	
		3.1 ~ 10gm	2	1	0	0	1	
		Over 10.1gm	3	2	0	0	1	
		Total	7	5	0	0	2	

c) The correlation between size of cavity and emergence of Tbl-resistant strains

Case group	Size of cavity	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		Tb1 administ-rated dosis	Number of examined patients		Depre-ciation	Invari-able	Rise
a	Unknown	Less 3gm	0	0	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	0	0	0	0	0
		Over 10.1gm	0	0	0	0	0
		Total	0	0	0	0	0
b	1.0 x 1.0cm ~ Less	Less 3gm	2	2	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	0	0	0	0	0
		Over 10.1gm	1	1	0	0	0
		Total	3	3	0	0	0
c	1.1 x 1.1cm ~ 2.0 x 2.0cm	Less 3gm	3	3	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	2	2	0	0	0
		Over 10.1gm	3	2	0	0	1
		Total	8	7	0	0	1
d	2.1 x 2.1cm ~ 5.0 x 5.0cm	Less 3gm	3	3	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	5	3	0	0	2
		Over 10.1gm	2	1	0	0	1
		Total	10	7	0	0	3
e	5.1 x 5.1cm ~ Over	Less 3gm	2	2	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	1	1	0	0	0
		Over 10.1gm	0	0	0	0	0
		Total	3	3	0	0	0

d) The correlation between change of lesion and emergence of Tbl-resistant strains

Case group	Change of lesion	Fluctuation of resistant grade			Normal limit	Resistant limit		
		Tbl administered dosage	Number of examined patients			Depreciation	Invariable	Rise
I	Aggravated	Less 3gm	2	2	0	0	0	
		3.1 ~ 10gm	3	3	0	0	0	
		Over 10.1gm	1	1	0	0	0	
		Total	6	6	0	0	0	
II	Invariable	Less 3gm	7	7	0	0	0	
		3.1 ~ 10gm	5	3	0	0	2	
		Over 10.1gm	4	2	0	0	2	
		Total	16	12	0	0	4	
III	Improved	Less 3gm	1	1	0	0	0	
		3.1 ~ 10gm	0	0	0	0	0	
		Over 10.1gm	1	1	0	0	0	
		Total	2	2	0	0	0	

e) The correlation between amount of tubercle bacilli evacuated and emergence of Tbl-resistant strains

Case group	Amount of bacilli evacuated	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		Tbl administered dosage	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
A	Smear (-) Culture (+)	Less 3gm	1	1	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	0	0	0	0	0
		Over 10.1gm	1	1	0	0	0
		Total	2	2	0	0	0
B	Gaffky No. I ~ II	Less 3gm	4	4	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	2	2	0	0	0
		Over 10.1gm	0	0	0	0	0
		Total	6	6	0	0	0
C	Gaffky No. III ~ V	Less 3gm	2	2	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	3	2	0	0	1
		Over 10.1gm	2	2	0	0	0
		Total	7	6	0	0	1
D	Gaffky No. VI ~ X	Less 3gm	3	3	0	0	0
		3.1 ~ 10gm	3	2	0	0	1
		Over 10.1gm	3	1	0	0	2
		Total	9	6	0	0	3

Table 5. The correlation between emergence of resistant strains to INAH and clinical findings

a) The correlation between INAH dosis administrated and emergence of INAH resistant strains

INAH ad- ministrated dosis	Resistant grade Number of examined patients	Resistant grade								
		0.7 ( $\gamma$ /ml)	1.5 ( $\gamma$ /ml)	3.1 ( $\gamma$ /ml)	6.2 ( $\gamma$ /ml)	12.5 ( $\gamma$ /ml)	25 ( $\gamma$ /ml)	50 ( $\gamma$ /ml)	100 ( $\gamma$ /ml)	200 ( $\gamma$ /ml)
Less 5gm	13	8 (61.5)	4 (30.3)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
5.1~10gm	10	1 (10)	4 (40)	4 (40)	1 (10)	0	0	0	0	0
10.1~20gm	11	0	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)	0	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0
20.1~30gm	14	0	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)	4 (28.6)	4 (28.6)	1 (7.1)	0
30.1~40gm	6	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0
Over 40.1gm	13	0	0	0	0	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	7 (53.8)
Total	67	19 (28.4)			48 (71.1)					

INAH-resistant grade; Over 3 $\gamma$ /ml

b) The correlation between size of lesion and emergence of INAH-resistant strains

Case group	Size of lesion	Fluctuation of resistant grade		Nor- mal limit	Resistant limit		
		IANH administ- rated dosis	Number of examined patients		Depre- ciation	Invari- able	Rise
1	less 1/3 Lung field	Less 10gm	9	8 (88.9)	0	1 (11.1)	0
		10.1~30gm	6	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (50)
		Over30.1gm	4	0	0	2 (50)	2 (50)
		Total	19	10 (52.6)	0	4 (21.1)	5 (26.3)
2	1/3~1 Lung field	Less 10gm	6	4 (66.6)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
		10.1~30gm	10	0	0	3 (30)	7 (70)
		Over30.1gm	9	0	0	0	9 (100)
		Total	25	4 (16)	0	4 (16)	17 (68)
3	over 1 Lung field	Less 10gm	8	5 (62.5)	0	0	3 (37.5)
		10.1~30gm	9	0	0	4 (44.5)	5 (55.5)
		Over30.1gm	6	0	0	1 (16.7)	5 (83.3)
		Total	23	5 (21.7)	0	5 (21.7)	13 (56.6)

c) The correlation between size of cavity and emergence of INAH-resistant strains

Case group	Size of cavity	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		INAH administered dosis	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
a	Unknown	Less 10gm	3	3	0	0	0
		10.1~30gm	1	0	0	1	0
		Over30.1gm	5	0	0	3 (60)	2 (40)
		Total	9	3 (33.3)	0	4 (44.5)	2 (22.2)
b	1.0×1.0cm ~ Less	Less 10gm	5	4 (80)	0	1 (20)	0
		10.1~30gm	4	1 (25)	0	2 (50)	1 (25)
		Over30.1gm	3	0	0	0	3
		Total	12	5 (41.7)	0	3 (25)	4 (33.3)
c	1.1×1.1cm ~ 2.0×2.0cm	Less 10gm	2	2	0	0	0
		10.1~30gm	6	1 (20)	0	2 (30)	3 (50)
		Over30.1gm	4	0	0	0	4
		Total	12	3 (25)	0	2 (16.7)	7 (58.3)
d	2.1×2.1cm ~ 5.0×5.0cm	Less 10gm	7	5 (71.4)	0	1 (14.3)	1 (14.3)
		10.1~30gm	9	0	0	1 (11.1)	8 (88.9)
		Over30.1gm	5	0	0	0	5
		Total	21	5 (23.8)	0	2 (9.5)	14 (66.7)
e	5.1×5.1cm ~ Over	Less 10gm	6	3	0	0	3 (50)
		10.1~30gm	5	0	0	2 (40)	3 (60)
		Over30.1gm	2	0	0	0	2
		Total	13	3 (23.1)	0	2 (15.4)	8 (61.5)

d) The correlation between change of lesion and emergence of INAH-resistant strains

Case group	Change of lesion	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		INAH administered dosis	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
I	Aggravated	Less 10gm	7	6 (85.7)	0	1 (14.3)	0
		10.1~30gm	9	2 (22.2)	0	5 (55.6)	2 (22.2)
		Over30.1gm	5	0	0	3 (60)	2 (40)
		Total	21	8 (38.1)	0	9 (42.9)	4 (19)
II	Invariable	Less 10gm	11	8 (72.8)	0	1 (9.1)	2 (18.6)
		10.1~30gm	12	0	0	2 (16.7)	10 (83.2)
		Over30.1gm	9	0	0	0	9
		Total	32	8 (25)	0	3 (9.3)	21 (65.6)
III	Improved	Less 10gm	5	3 (60)	0	0	2 (40)
		10.1~30gm	4	0	0	1 (25)	3 (75)
		Over30.1gm	5	0	0	0	5
		Total	14	3 (21.5)	0	1 (7.1)	10 (71.4)

e) The correlation between amount of tubercle bacilli evacuated and emergence of INAH-resistant strains

Case group	Amount of bacilli evacuated	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		INAH administered dosage	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
A	Smear (-) Culture (+)	Less 10gm	2	2	0	0	0
		10.1 ~ 30gm	4	2 (50)	0	2 (50)	0
		Over 30.1gm	6	0	0	1 (16.6)	5 (83.4)
		Total	12	4 (33.4)	0	3 (25)	5 (41.6)
B	Gaffky No. I ~ II	Less 10gm	8	7 (87.5)	0	0	1 (12.5)
		10.1 ~ 30gm	5	0	0	3 (60)	2 (40)
		Over 30.1gm	8	0	0	2 (25)	6 (75)
		Total	21	7 (33.4)	0	5 (23.8)	9 (42.8)
C	Gaffky No. III ~ V	Less 10gm	6	6	0	0	0
		10.1 ~ 30gm	9	0	0	2 (22.2)	7 (77.8)
		Over 30.1gm	0	0	0	0	0
		Total	15	6 (40)	0	2 (13.3)	7 (46.7)
D	Gaffky No. VI ~ X	Less 10gm	7	2 (28.6)	0	2 (28.6)	3 (42.8)
		10.1 ~ 30gm	7	0	0	1 (14.3)	6 (85.7)
		Over 30.1gm	5	0	0	0	5
		Total	19	2 (10.5)	0	3 (15.8)	14 (73.7)

Table 6. Emergence of INAH-resistant tubercle bacilli isolated from tuberculosis patients treated with INAH and OM

Case	Administered dosage		Resistant grade	
	INAH	OM	INAH	OM
K. Y.	25.7g	.	100γ/ml	.
T. N.	8.4g	282g	3.1γ/ml	1.5γ/ml
K. S.	11.2g	260g	3.1γ/ml	1.5γ/ml
H. H.	9.6g	64g	1.5γ/ml	1.5γ/ml
M. N.	15.9g	237g	6.2γ/ml	1.5γ/ml
M. S.	20.7g	141g	3.1γ/ml	1.5γ/ml

Figure 1. Correlation between INAH-resistant grade and quantitative measurement of tubercle bacilli for sputa

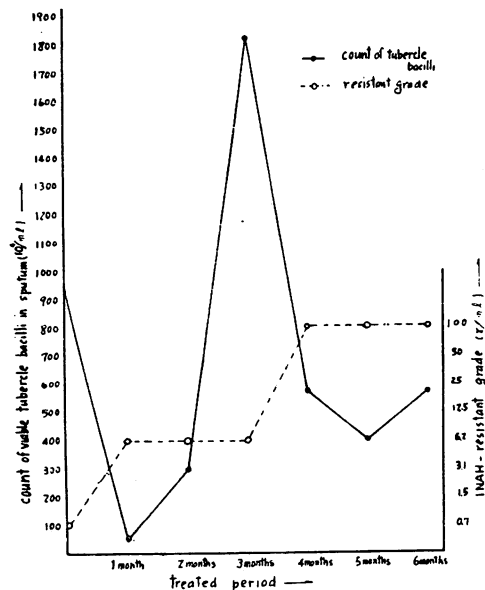


Figure 2. Correlation between INAH-resistant grade and quantitative measurement of tubercle bacilli for sputa

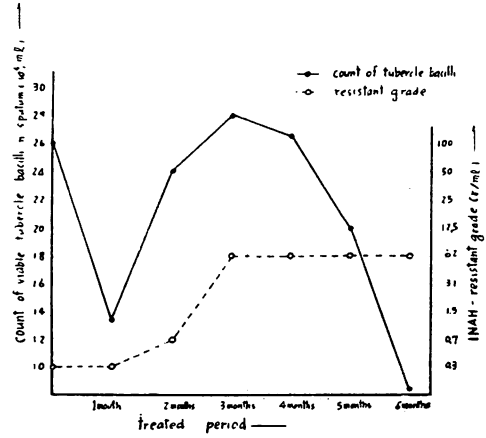


Figure 3. Correlation between INAH-resistant grade and quantitative measurement of tubercle bacilli for sputa

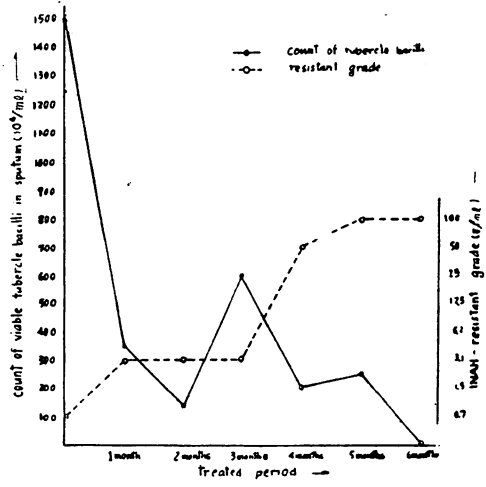


Figure 4. Correlation between INAH-resistant grade and quantitative measurement of tubercle bacilli for sputa

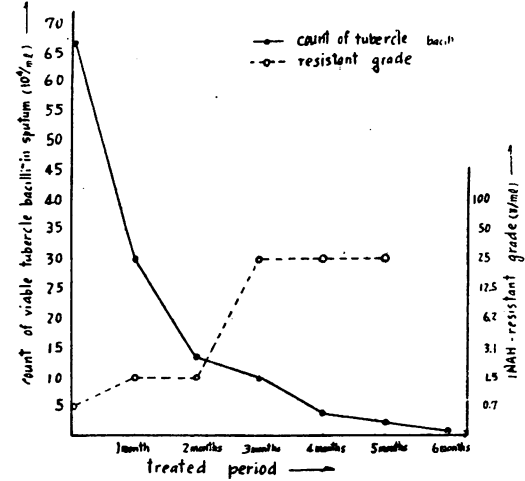


Table 7. The correlation between emergence of resistant strains to OM and clinical findings.

a) The correlation between OM dosis administrated and emergence of OM-resistant strains

OM administrated dosis	Number of examined patients	Resistant grade				
		1.5 (γ/ml)	3.1 (γ/ml)	6.2 (γ/ml)	12.5 (γ/ml)	25 (γ/ml)
Less 100gm	70	70 (100)	0	0	0	0
101~200gm	61	60 (98.4)	1 (1.6)	0	0	0
201~300gm	49	45 (91.8)	4 (8.2)	0	0	0
301~400gm	20	20 (100)	0	0	0	0
401~500gm	7	7 (100)	0	0	0	0
501~800gm	3	3 (100)	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>205 (97.6)</b>	<b>5 (2.3)</b>			

OM-resistant grade ; Over 3γ/ml

b) The correlation between size of lesion and emergence of OM-resistant strains

Case group	Size of lesion	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		OM administ-rated dosis	Number of examined patients		Depre-ciation	Invari-able	Rise
1	Less 1/3 Lung field	Less 200gm	39	39 (100)	0	0	0
		201~500gm	28	28	0	0	0
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	87	87	0	0	0
2	1/3~1 Lung field	Less 200gm	47	46 (97.9)	0	0	1 (2.1)
		201~500gm	15	15	0	0	0
		Over 501gm	2	2	0	0	0
		Total	74	73 (86.5)	0	0	1 (13.5)
3	Over 1 Lung field	Less 200gm	45	45	0	0	0
		201~500gm	33	29 (87.6)	0	1 (3.3)	3 (9.1)
		Over 501gm	1	1	0	0	0
		Total	79	75 (95)	0	1 (1.2)	3 (3.8)

c) The correlation between size of cavity and emergence of OM-resistant strains

Case group	Size of cavity	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		OM administ-rated dosis	Number of examined patients		Depre-ciation	Invari-able	Rise
a	Unknown	Less 200gm	37	37	0	0	0
		201~500gm	21	21	0	0	0
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	58	58	0	0	0
b	1.0 x 1.0cm ~ Less	Less 200gm	38	38	0	0	0
		201~500gm	18	18	0	0	0
		Over 501gm	2	2	0	0	0
		Total	58	58	0	0	0
c	1.1 x 1.1cm ~ 2.0 x 2.0cm	Less 200gm	31	31	0	0	0
		201~500gm	25	25	0	0	0
		Over 501gm	1	1	0	0	0
		Total	57	57	0	0	0
d	2.1 x 2.1cm ~ 5.0 x 5.0cm	Less 200gm	21	21	0	0	0
		201~500gm	9	6 (66.6)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	30	27 (90)	0	1 (3.3)	2 (6.6)
e	5.1 x 5.1cm ~ Over	Less 200gm	4	3 (75)	0	0	1 (25)
		201~500gm	3	2 (66.6)	0	0	1 (33.3)
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	7	5 (71.3)	0	0	2 (28.6)

d) The correlation between change of lesion and emergence of OM-resistant strains

Case group	Change of lesion	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		OM administered dose	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
I	Aggravated	Less 200gm	46	46	0	0	0
		201~500gm	21	21	0	0	0
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	67	67	0	0	0
II	Invariable	Less 200gm	63	62 (98.4)	0	0	1 (1.6)
		201~500gm	30	29 (96.7)	0	1 (3.3)	0
		Over 501gm	3	3	0	0	0
		Total	96	94 (96)	0	1 (7)	1 (7)
III	Improved	Less 200gm	22	22	0	0	0
		201~500gm	25	22 (88)	0	0	3 (12)
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	47	44 (93.6)	0	0	3 (6.4)

e) The correlation between amount of tubercle bacilli evacuated and emergence of OM resistant strains

Case group	Amount of bacilli evacuated	Fluctuation of resistant grade		Normal limit	Resistant limit		
		OM administered dose	Number of examined patients		Depreciation	Invariable	Rise
A	Smear (-) Culture (+)	Less 200gm	30	30	0	0	0
		201~500gm	18	18	0	0	0
		Over 501gm	2	2	0	0	0
		Total	50	50	0	0	0
B	Gaffky No. I~II	Less 200gm	45	45	0	0	0
		201~500gm	25	25	0	0	0
		Over 501gm	1	1	0	0	0
		Total	71	71	0	0	0
D	Gaffky No. III~V	Less 200gm	34	34	0	0	0
		201~500gm	17	15 (88.2)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	51	49 (46)	0	1 (2)	1 (2)
C	Gaffky No. VI~X	Less 200gm	22	21 (95.5)	0	0	1 (4.5)
		201~500gm	16	14 (89.2)	0	0	2 (12.5)
		Over 501gm	0	0	0	0	0
		Total	38	35 (92.1)	0	0	3 (7.9)