

結核化学療法施行前の喀痰中結核菌の 耐性検査成績について

(第2報)

京都大学結核研究所化学療法部(主任 教授 内藤益一)

内藤 益一, 前川 暢夫, 吉田 敏郎, 津久間俊次
中西 通泰, 清水 明, 川合 満, 中井 準
池田 宣昭, 吉原 宣方, 久世 文幸, 田中 健一
小沢 晃, 蒲田 迪子, 柴田 朝緒
国立療養所 日野荘 時光 直樹
国立宇多野療養所 岡 武雄
大阪阿武山赤十字病院 大井 豊, 中村 彰
県立尼崎病院 沢辺 修一
和風会加茂川病院 西岡 諄, 井本 伍平
新三菱京都病院 水室 一郎, 小松 幹雄, 松島 留蔵
東山高原サナトリウム 赤木 孝, 日根野吉彦, 大田 正久
草津療養所 伊藤 篤
舞鶴聖母病院 田井 保良
那賀病院 河崎 弘
神田病院 神田 瑞雄
関ヶ原病院 金森 正子, 塩屋 道規
甲賀病院 田口 精彦
新宮市立萩野病院 浜田 浩司
正井病院 正井 寿英
相仁病院 上野 知二
鈴木病院 松田 好和
嵯峨野病院 志保田 明

(昭和37年8月16日受付)

(本論文の要旨は昭和37年4月11日, 第37回日本結核病学会総会に於て発表した。)

緒 言

著者等は結核化学療法未施行肺結核患者で喀痰中に耐性菌を排出する症例の年次別推移を, 昭和32年1月1日以降の入院患者について調査集計し, 耐性菌感染と考えられる症例が年々増加しつつあること, 及び外因性再感染の疑われる症例がかなりの頻度にあったことを昭和35年以来強調して来た¹⁾²⁾。

今回は昭和32年以降入院の患者について, 前報告²⁾よりも調査対象を増し, 更に昭和35年後半から昭和36年前半までの新たに入院した症例について追加集計して, 前報告以後の耐性菌感染の動態について新たな知見を加えたので報告する。

研究材料及び研究方法

京都大学結核研究所化学療法部, 並びに関係諸施設に, 昭和32年1月1日以降に入院した肺結核患者で結

核化学療法をまだ受けていない者及び化学療法開始後2週間以内の者のうち、喀痰又は胃液の培養検査により結核菌陽性の症例524例を調査対象とし、入院直後に分離された結核菌のストレプトマイシン(以下 SM)、パラアミノサリチル酸塩(以下 PAS)、イソニコチン酸ヒドラジッド(以下 INH)に対する耐性検査成績と、これら症例のツベルクリン皮内反応(以下「ツ」反応)のBCGによらない陽転の時期とを調査した。

耐性検査の方法、「ツ」反応陽転の時期及びこれに関する諸項目の調査の方法は、前報告²⁾に述べた通りであるが、今回は調査対象施設を増し、更に昭和35年後半及び昭和36年前半に新たに入院した症例について追加している。

研 究 成 績

耐性検査成績のうち、SM, PAS, INH に対する各耐性度を年次別に示すと表1の如くであるが、その中には、同一株で2剤、3剤に耐性を示すものがあるので、それを分析して表2に示した。SM10 γ 完全耐性以上の症例は、昭和32年度0%, 33年度10.6%, 34年度10.9%, 35年度18.0%, 36年度19.1%である。PAS1 γ 完全耐性以上は32年度4.8%, 33年度9.6%, 34年度7.0%, 35年度8.7%, 36年度12.4%である。INH1 γ 完全耐性以上は32年度0%, 33年度7.4%, 34年度2.3%, 35年度5.3%, 36年度7.9%である。

この年次別推移を見て行くと、調査対象施設

の増加により、各年度の耐性菌発見の頻度は第1報²⁾のそれより減じたが、SM, PAS, INHの3剤共にその耐性菌を発見する頻度が年々増加していること、その頻度がSMに於て特に高いということ、及び34年度は前年度に比して差異が少く、PAS, INHでは逆に減少さえ示しているということは第1報で報告した通りで、今回新たに追加した昭和36年度前半は前年度に比較して3剤共に耐性菌が増加しており、耐性菌増加の傾向は35年後半から36年前半にもひきつづきみられたのである。

表2はSM10 γ 完全耐性以上、PASとINHとは1 γ 完全耐性以上をとって集計したが、これをみると1剤耐性菌は昭和32年度4.8%, 33年度7.4%, 34年度11.7%, 35年度17.3%, 36年度20.2%と年を追って増加の傾向を示し、2剤耐性菌はそれぞれ0%, 5.3%, 3.1%, 5.3%, 7.9%でSMの1剤耐性菌及びSMを含む2剤耐性菌、中でもSM・PAS2剤耐性菌が大部分を占めている。これに対しINH・PAS2剤耐性菌、SM・INH・PAS3剤耐性菌は比較的少く、著しい増加の傾向もない様である。

どれか1剤にでも耐性を示す症例の頻度は昭和32年4.8%, 33年16.0%, 34年15.6%, 35年24.0%とかなり急速に増加して来ていたが、昭和36年には29.2%とその増加傾向が続いているのがみられた。

表 1 薬剤別耐性の年次推移

		32 年			33 年			34 年			35 年			36 年		
		株数	累積株数	累積%	株数	累積株数	累積%	株数	累積株数	累積%	株数	累積株数	累積%	株数	累積株数	累積%
SM	100 γ 不完以上	0			9			7			20			5		
	10 γ 完	0	0	0	1	10	10.6	7	14	10.9	7	27	18.0	12	17	19.1
	10 γ 不完	6	6	9.5	5	15	16.0	8	22	17.2	16	43	28.7	8	25	28.1
PAS	10 γ 不完以上	2			7			5			10			9		
	1 γ 完	1	3	4.8	2	9	9.6	4	9	7.0	3	13	8.7	2	11	12.4
	1 γ 不完	5	8	12.7	11	20	21.3	17	26	20.3	19	32	21.3	4	15	16.9
INH	5 γ 不完以上	0			5			3			7			5		
	1 γ 完	0	0	0	2	7	7.4	0	3	2.3	1	8	5.3	2	7	7.9
	1 γ 不完	2	2	3.2	2	9	9.6	4	7	5.5	4	12	8.0	4	11	12.4
調 査 株 数		63			94			128			150			89		

表 2 菌株別耐性の年次推移

	32 年			33 年			34 年			35 年			36 年		
	株数	耐性株 中の%	全株中 の%	株数	耐性株 中の%	全株中 の%	株数	耐性株 中の%	全株中 の%	株数	耐性株 中の%	全株中 の%	株数	耐性株 中の%	全株中 の%
SM	0			3	20.0	3.2	10	50.0	7.8	18	50.0	12.0	11	42.3	12.4
PAS	3	100.0	4.8	2	13.3	2.1	4	20.0	3.1	4	11.1	2.7	5	19.2	5.6
INH	0			2	13.3	2.1	1	5.0	0.8	4	11.1	2.7	2	7.7	2.2
1 剤耐性	3	100.0	4.8	7	46.7	7.4	15	75.0	11.7	26	72.2	17.3	18	69.2	20.2
SM-INH	0			1	6.7	1.1	0			1	2.8	0.7	2	7.7	2.2
SM-PAS	0			3	20.0	3.2	3	15.0	2.3	6	16.6	4.0	3	11.5	3.4
INH-PAS	0			1	6.7	1.1	1	5.0	0.8	1	2.8	0.7	2	7.7	2.2
2 剤耐性	0			5	33.3	5.3	4	20.0	3.1	8	22.2	5.3	7	26.9	7.9
SM-INH-PAS	0			3	20.0	3.2	1	5.0	0.8	2	5.6	1.3	1	3.8	1.1
耐性株数	3		4.8	15		16.0	20		15.6	36		24.0	26		29.2
調査株数	63			94			128			150			89		

表 3 入院時年令別耐性の頻度

入院時 年 令	例数	SM 耐性		PAS 耐性		INH 耐性		1 剤以上 耐性を有 するもの	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
0～19才	67	6	9.0	6	9.0	2	3.0	11	16.4
20～29才	217	27	12.4	14	6.5	7	3.2	36	16.6
30～39才	104	16	15.4	8	6.6	5	4.9	21	20.2
40才以上	136	19	13.4	17	11.9	11	8.2	32	23.5
計	524	68	13.0	45	8.6	25	4.8	—	—

この調査対象の入院時年令構成及び年令別の耐性菌発見の頻度は表 3 に示したが、20才から

39才までの症例が大多数を占めており、年令別の耐性菌の頻度はいずれの年令に於ても SM 耐性菌が最も多いことには変わりなく、1 剤以上に耐性を有するものの頻度は年令が高いほど幾分多いという傾向がうかがわれる。

又調査対象施設を大都市にあるものと、中小都市にあるものとに分けてみると表 4 の如く、大都市よりも中小都市の方が耐性菌全体の頻度が高い様である。これを薬剤別にみると、大体の傾向として SM 及び PAS 耐性菌は中小都市に高く、INH は大都市の方に高い様である。

表 4 地方別耐性の頻度とその推移

		32 年		33 年		34 年		35 年		36 年		計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
大 都 市	SM 耐性株	0		7	8.6	11	11.1	15	14.2	10	16.7	43	10.9
	PAS 耐性株	2	4.1	6	7.4	7	7.1	9	8.5	7	11.7	31	7.8
	INH 耐性株	0		4	4.9	3	3.0	8	7.5	6	10.0	21	5.3
	計	2	4.1	17	20.9	21	21.2	32	30.2	23	38.3	95	24.1
	総 例 数	49		81		99		106		60		395	
中 小 都 市	SM 耐性株	0		3	23.1	3	10.3	12	27.3	7	24.1	25	19.4
	PAS 耐性株	1	7.1	3	23.1	2	6.9	4	9.1	4	13.8	14	10.9
	INH 耐性株	0		3	23.1	0		0		1	3.4	4	3.1
	計	1	7.1	9	69.3	5	17.2	16	36.4	12	41.3	43	33.3
	総 例 数	14		13		29		44		29		129	

表 5 「ツ」反応陽転時期と耐性との関係

年 度	32	33	34	35	36	計
総 例 数	63	94	128	150	89	524
「ツ」反応陽転時期の明らかなもの	14	42	36	42	28	162
その中耐性を示したものの SM10 γ 完全耐性) PAS1 γ " } 以上 INH1 γ " }	0	8	2	9	5	24
その中耐性を示した 薬剤の市販 (SM 22年 PAS 25年 INH 27年) 以前に「ツ」が陽転 していたもの	0	4	1	4	3	12

「ツ」反応陽転時期との関係を調査した成績は表5に示した。第1報²⁾ではSMの耐性の限界を10 γ 不完全耐性以上としたが、本報告では後述する様な理由から10 γ 完全耐性以上としたためと、調査対象施設を増したために、表5の個々の数は第1報と異って来たが、昭和32年度から36年度まで総計524例中、「ツ」反応陽転時期の明らかなものが162例あり、その中に1剤以上に耐性を示した症例が24例あった。この24例の中で耐性を示した薬剤の市販以前、つまりSMでは昭和22年、PASでは昭和25年、INHでは昭和27年以前にBCGによらずに「ツ」反応が陽転していたものが12例発見された。

考 按

耐性の限界について第1報では一応SM 10 γ 不完全耐性以上と、PAS及びINHでは1 γ 完全耐性以上としたが、教室の吉原³⁾の研究によると、SM 10 γ 不完全耐性以上をとることは、耐性検査に於て接種菌量が多すぎたり、培地力価が減弱していたり、或はその他の結核菌発育阻止の因子の悪条件が重なると、本来SM 10 γ 感受性菌と判定されるべき菌を耐性菌と誤認する危険が少くないので、本報告ではSM 10 γ 完全耐性以上をとることとした次第である。PAS及びINHについては前報告同様1 γ 完全耐性以上としている。(以下単に耐性というときはこの濃度をとる。)

従ってここに取上げた耐性菌感染症とは、かなり強い耐性菌の感染症を意味する。現在の耐

性検査法では、この程度に線を描いた方が、感受性感染症を混入する恐れが最小にいとめられると考えたからであるが、一方、ここに線を引くと、比較的弱い耐性菌の感染症は切捨てられて居る訳である。

だから一般に耐性菌感染症の頻度を正確に推定するなら、上述の数字よりかなり高いものと考えるべきであろう。

さて耐性菌感染と考えられる症例の頻度についてその年次別推移をみて中川⁴⁾、岡等⁵⁾、大里⁶⁾、Meissner⁷⁾は一定の増加の傾向を認めないというが、千葉等⁸⁾、中泉⁹⁾、堀越¹⁰⁾、Chaves¹¹⁾、The Public Health Laboratory Serviceの報告¹²⁾は増加しつつあることを述べており、療研の昭和34年度の調査成績¹³⁾も昭和32年度¹⁴⁾のそれに比べて増加が認められている。著者等も第1報で昭和32年から昭和35年前半までの間に耐性菌発見の頻度が増加しつつある傾向を認めたが、今回の成績では昭和36年前半は35年よりも更に増加しており、年次的増加の傾向は36年前半までにも引き続きみられたのである。

またSM耐性菌がPAS耐性菌、INH耐性菌に比して各年度に於ける頻度も高く、増加の傾向も著しいが、このSM耐性菌が最も多いという点は諸家の報告と大体一致している。

ここに興味ある事実は、第1報で著者等は昭和33年度と昭和34年度との間に於て各薬剤共耐性菌発見の頻度の差が少く、むしろ減少しているものさえあることを報告したが、中川⁴⁾の成績にもこの傾向が認められることである。著者等はこれが昭和33年に厚生省の結核菌検査指針に於て間接法の培地1本当りの接種菌量が、それまでの10⁻¹mgから10⁻³~10⁻⁴mgへと変更されたためではないかと推定している。

次に大都市と中小都市とに分けて集計した成績をみると、INH耐性菌の頻度は大都市に高く、SM耐性菌、PAS耐性菌は中小都市に高いという傾向が認められるが、このことは地方都市ではINHの使われることが比較的少なかったのではないかと、例えば結核予防法に於て大都市ではINH毎日の3者併用が認められる場合でも、地方ではINH週2日の3者併用しか

認められないという場合が多かったのではないか、或は SM・PAS 法が比較的しばしば使われたのではないか、などの想像を生む。又大都市では大企業、学校等に於ける予防投薬として INH の使われる機会が多いのではなからうかとも考えられる。

次にこの調査対象のツベルクリン反応の BCG によらない陽転時期を調べたところ、表 4 の如く耐性菌による感染と考えられる 24 例中 12 例が、耐性を示した薬剤の市販以前に BCG によらずに「ツ」反応が陽転しており、これら症例は第 1 報²⁾でも論じた様に化学療法剤の出現後に外因性再感染をうけて発病したという疑が濃厚と考えざるを得ない。「ツ」反応陽転時期は問診によって確かめたので或程度の誤差はあるが、24 例中 12 例という数字は外因性再感染を無視することが出来ない大きさと考えられる。

ここで一応吟味しておかねばならない問題がある。それは薬剤出現以前に於て BCG によらずに「ツ」反応が陽転していたもので今回当該薬剤耐性菌を喀出した症例に於て、その間「ツ」反応が一度陰転していて今度耐性菌に感染した者と、陰転せずに感染した者との区別がつかない事である。

然し、これは区別がつかなくとも、『一度「ツ」反応が陽転しても、再感染の恐れがないではない』と多年主張しつづけて来た著者の 1 人内藤の考えを裏書するに少しも障げとなるものではない。内藤の年来の主張は『「ツ」反応陽転に引続いて発病しなかった者に後年の外因性再感染の危険が無視されてはならない程度にあるであろう。』というのであって、「ツ」反応陰転の場合も陽性持続の場合も含めての主張であるからである。

外因性再感染が無視してもよいほど稀なものであれば、我国に於て「ツ」反応が大多数は比較的若年令で既に陽転する事実と考え合せると化学療法施行前に耐性菌を発見する頻度が若年者ほど高くなって当然であるが、表 3 の如く私共の調査では逆に高年者ほど高くなっているのである。この事実も総ての発病を初感染に起因するものと考えては説明のつきにくい一つの現

象と思われるのである。

耐性菌による感染が増加の一途をたどるものか、或は、ある限界以上には増加し得ないものであるのかは今後の推移を見なければ何ともいえないが、少くとも一定の限界があるという証拠は何もない。開放性肺結核患者の隔離、化学療法の手段が現状のままでは耐性菌感染者が更に増加するであろうことは想像に難くない。私共はこの様な事態を未然に防ぐためには、開放性患者の隔離とともに強力な新抗結核剤の発見に努力する一方、現在私共の所有する化学療法剤を出来るだけ効果的に用いて、開放性患者を短時日に全例菌陰性化せしめることが当面の急務であると考え。我々の研究部では初回化学療法の強化を計画し、化学療法初回の SM, INH, PAS 感受性菌感染患者については 100% に近い喀痰中結核菌培養陰性化に成功¹⁵⁾したが、今後は初回治療に失敗した再治療例、並びに耐性菌感染例に就ても全例菌陰性化に到達させ得る様な再治療術式の確立に努力して行きたいと思う。然し、開放性肺結核を隔離せずに化学療法を実施するならば、治療術式の進歩は永久に後手にまわる恐れがあるであろう。近頃外来化学療法の効果を大きく見られる傾向がないので、この点に一層の危惧を感じるのである。

結 論

1) 京都大学結核研究所化学療法部、並びに関係諸施設に昭和 32 年 1 月 1 日から昭和 36 年前半までの間に入院した化学療法未施行患者の入院直後の喀痰及び胃液中結核菌の耐性検査成績を各年度別に集計し、耐性菌感染の頻度の年次的推移について考察した。耐性の限界として SM 10γ 完全耐性以上、PAS 及び INH は 1γ 完全耐性以上をとると、耐性菌全体としての頻度は年々かなり急速に増加する傾向があり、昭和 36 年前半までにもこの傾向が引続きみられた。特に SM 耐性菌の頻度が各年度共最も高く、年次的増加も著明であった。

2) 耐性菌感染例のうちに外因性再感染の疑われる症例が 12 例あった。

文 献

- 1) 内藤他：結核, 36—5 : 317, 昭和36年
- 2) 内藤他：京大結研紀要, 9—2 : 129, 昭和36年
- 3) 吉原：京大結研紀要, 掲載予定
- 4) 中川：結核研究の進歩, 30 : 120, 昭和36年
- 5) 岡他：日本胸部臨床, 21—1 : 8, 昭和37年
- 6) 大里：結核, 34—10 : 720, 昭和34年
- 7) Meissner : Beit. klin. Tub., 119 : 228, 1958
- 8) 千葉他：東鉄保健管理所報, 3 : 271, 昭和32年
- 9) 中泉：結核研究の進歩, 22 : 94, 昭和33年
- 10) 堀越：臨床内科小児科, 16—8 : 927, 昭和36年
- 11) A. D. Chaves et al : Am. Rev. Resp. Dis., 84—5 : 647, 1961
- 12) The Public Health Laboratory Service : Tubercle, 42—3 : 308, 1961
- 13) 熊谷：日本医事新報, 1979 : 3, 昭和37年
- 14) 熊谷：日本医事新報, 1900 : 3, 昭和35年
- 15) 内藤他：結核, 37—特別号 : 73, 昭和37年