

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3報)

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一 (主任：教授 前川暢夫)

中井 準, 前川暢夫, 中西通泰, 川合 満, 内藤益一

(本論文の要旨は、昭和43年4月10日、第43回日本結核病学会総会に於て発表した。)

緒 言

著者らは先に、京都大学結核研究所内科第一、及び研究協力諸施設に、昭和32年1月1日から昭和36年前半までに入院した化学療法未施行肺結核患者の各施設での耐性検査の成績を集計して、耐性菌感染と考えられる症例が年次的に増加の傾向にあること、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報告した^{1,2)}。

著者らの教室の吉原³⁾の研究によると、これら研究協力施設での耐性検査の方法は、培地の種類、作製法、保存期間、菌液作製法、接種菌量などにおいて各施設間に少なからぬ差があり、従って同一株の耐性検査の成績もかなりの不一致を示すことが知られた。

そこで、昭和37年以来、著者らは各協力施設に入院した未治療肺結核患者の化学療法開始前の分離菌株を京大胸部研に集めて、同一の手技で耐性検査を行ない、耐性菌感染の実態を一層正確に把握しようと考えた次第である。

研究材料及び研究方法

研究材料

使用菌株：京都大学結核胸部疾患研究所内科第一、並びに研究協力施設に、昭和37年1月1日から昭和42年末までに入院した肺結核患者のうち、結核化学療法

未施行、または化学療法開始後2週間以内に分離された結核菌株。対照菌株として教室保存の H37Rv 株。

使用培地：1%小川培地

使用薬剤：Dihydrostreptomycin Sulfate
(以下 SM)

Sodium Para-aminosalicylate
(以下 PAS)

Isonicotinic acid hydrazid
(以下 INH)

Kanamycin Sulfate (以下 KM)

Cycloserine (以下 CS)

1314 TH (以下 TH)

Ethambutol (以下 EB)

Viomycin Sulfate (以下 VM)

研究方法

耐性検査の方法は、概ね結核菌検査指針^{4,5)}に従い、1%小川培地を用いてすべて間接法で行なった。接種菌量については後述する様な理由から、指針に示されている 10^{-3} mg/medium の他に 10^{-1} mg/medium をも併せ用いた。

全菌株について SM, PAS, INH の3剤の耐性検査を行なうとともに、昭和39年後半以降の菌株については KM の耐性をも、また昭和41年後半以降の菌株については、TH, CS, EB, VM の耐性をも検査した。

全菌株について Niacin test を行なって、陰性の株は集計より除外した。

これらの菌を喀出した患者の化学療法の既往歴、ツベルクリン反応陽転の時期、BCG 接種の有無及び時期、既往の結核に関係ある疾患の有無、などについて

調査した。また、これら症例の入院時レントゲン写真を京大胸部研に集めて同一人によって読影を行ない、その学研病型を記録した。

研 究 成 績

ここで著者らがこの耐性検査に 10^{-1} mg/med. と 10^{-3} mg/med. との二種類の菌量を用いたことについて説明しておきたい。

吉原^{6,7)}の研究によれば、耐性検査の成績は多くの因子によって影響されるが、もっとも大きい影響を与えるものは接種菌量である。

著者らは、諸家の成績との比較を容易にするために検査指針所載の 10^{-3} mg/med. の菌量を接種すると同時に、より少数の耐性菌をも発見しようという目的で 10^{-1} mg/med. という接種菌量も用いたのである。従ってその成績を次の様に使いわけている。例えば化学療法の治療術式を比較検討する様な場合には、少しでも耐性の疑わしい症例な除外するために、接種菌量の大きい方の耐性検査成績をとり、また、その薬剤がまだいくらか有効であるかどうかをみる場合には接種菌量の少ない方の成績をとるというのがその一例である。

SM, PAS, INH の一次薬 3 剤に対する耐性株数及び頻度を第 1 表、及び第 2 表に示した。これを各株別に分析したのが第 3 表、第 4 表である。第 1, 3 表は接種菌量 10^{-1} mg/med. の場合で、第 2, 4 表は 10^{-3} mg/med. の成績である。

耐性の基準については、一応、「結核医療の基準」に示された耐性をとって、SM は 10γ 完全耐性、または 10γ 及び 100γ 不完全耐性以上、PAS は 1γ 完全耐性、または 1γ 及び 10γ 不完全耐性以上、INH は 1γ 完全耐性、または 1γ 及び 5γ 不完全耐性以上を耐性としてこれらの成績をみて行くことにする。

接種菌量 10^{-1} mg/med. の場合、SM の耐性は昭和37年 6.1%, 38年 9.3%, 39年 4.5%, 40年 6.9%, 41年 5.9%, 42年 5.1% であり、PAS についてはそれぞれ 4.0%, 5.0%, 9.0%, 4.6%, 2.7%, 1.7%, INH についてはそれぞれ、3.0%, 8.1%, 6.0%, 4.0%, 3.2%, 6.0%,

である。また 10^{-3} mg/med. 接種の場合は、SM は昭和37年 5.1%, 38年 8.7%, 39年 3.7%, 40年 6.4%, 41年 4.8%, 42年 4.3%, PAS はそれぞれ 3.0%, 1.2%, 3.7%, 1.2%, 2.1%, 0% であり、INH はそれぞれ 1.0%, 1.9%, 2.2%, 2.3%, 2.1%, 4.3% であった。どれか 1 剤以上に耐性を示した症例、つまり全耐性株の頻度は、 10^{-1} mg/med. 接種の場合、昭和37年 13.1%, 38年 17.4%, 39年 14.9%, 40年 11.6%, 41年 10.1%, 42年 12.0%, 10^{-3} mg/med. 接種ではそれぞれ 9.1%, 10.6%, 8.2%, 9.2%, 8.0%, 8.5% であった。

これらの年次推移をみると、いずれもはっきりした増加の傾向も、減少の傾向も示していない様に思われる。例えば全耐性株の頻度も 10^{-1} mg/med. でみると37より38年の方が増加しているが、以後減少し、42年に至ってまた少し増加している。これを 10^{-3} mg/med. 接種でみれば、 10^{-1} mg/med. 接種の時にみられた 38年から41年にかけての減少の傾向ははっきりしない。増加しつつあるとも、減少しつつあるとも断定出来ないが、昭和38年度だけは他の年度より高い頻度であったといえそうである。薬剤別にみても同様の動向であるといつてよからうかと思われる。

さて、この年次別頻度は、正確には耐性菌感染の年次別頻度ではなく、耐性菌感染による発病の（一層正確には発病者の発見の）年次別の頻度である。肺結核の感染から発病或は発症までの期間は必ずしも一定ではないし、更にその発見までの期間、或は喀痰中に結核菌が発見されるまでに至る期間は個々の症例においてかなりの差がみられる。従って耐性菌感染の真の年次推移をみるには、各症例のツベルクリン反応が BCG によらずに陽転した時期別にみるのが、真の感染時期にもっとも近い見方であろうと考えられる。しかしこの手段は、ツベルクリン反応陽転時期の明らかな症例が少なく、集計出来るのが極めて限られた数になってしまうために、統計的には無意味なものになる。そこで、少しでも感染時期に近い時点での耐性菌感染の頻度

表 1 初回耐性の年次推形 その1

10⁻¹mg/med. 接種

		37年			38年			39年			40年			41年			42年		
		株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%
SM	100 γ 完	3		3.0	5		3.1	2		1.5	9		5.2	2		1.1	5		4.3
	100 γ 不完	3	6	6.1	8	13	8.1	4	6	4.5	3	12	6.9	6	8	4.3	1	6	5.1
	10 γ 完	0	6	6.1	2	15	9.3	0	6	4.5	0	12	6.9	3	11	5.9	0	6	5.1
	10 γ 不完	3	9	9.1	9	24	14.9	9	15	11.2	20	32	18.5	15	26	13.8	16	22	18.8
PAS	10 γ 完	0			0			0			0			1		0.5	0		0
	10 γ 不完	4	4	4.0	8	8	5.0	12	12	9.0	8	8	4.6	4	5	2.7	2	2	1.7
	1 γ 完	0	4	4.0	0	8	5.0	0	12	9.0	0	8	4.6	0	5	2.7	0	2	1.7
	1 γ 不完	7	11	11.1	31	39	24.2	12	24	17.9	44	52	30.0	18	23	12.2	11	13	11.0
INH	5 γ 完	0			1		0.6	0			1		0.6	0			1		0.9
	5 γ 不完	3	3	3.0	12	13	8.1	7	7	5.2	4	5	2.9	4	4	2.1	3	4	3.4
	1 γ 完	0	3	3.0	0	13	8.1	1	8	6.0	2	7	4.0	2	6	3.2	3	7	6.0
	1 γ 不完	1	4	4.0	5	18	11.2	5	13	9.7	3	10	5.8	4	10	5.3	2	9	7.7
	0.1 γ 完	0	4	4.0	2	20	12.4	0	13	9.7	3	13	7.5	3	13	6.9	0	9	7.7
	0.1 γ 不完	3	7	7.1	13	33	20.5	19	32	23.9	26	39	22.5	28	41	21.8	12	21	17.9
検 査 株 数		99			161			134			173			188			117		

表 2 初回耐性の年次推移 その2

10⁻³mg/med. 接種

		37年			38年			39年			40年			41年			42年		
		株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%
SM	100 γ 完	3		3.0	5		3.1	2		1.5	9		5.2	2		1.1	5		4.3
	100 γ 不完	1	4	4.0	6	11	6.8	1	3	2.2	1	10	5.8	6	8	4.3	0	5	4.3
	10 γ 完	1	5	5.1	3	14	8.7	2	5	3.7	1	11	6.4	1	9	4.8	0	5	4.3
	10 γ 不完	2	7	7.1	2	16	9.9	1	6	4.5	4	15	8.7	3	12	6.4	5	10	8.5
PAS	10 γ 完	0			0			0			0			0			0		0
	10 γ 不完	3	3	3.0	2	2	1.2	4	4	3.0	1	1	0.6	4	4	2.1	0	0	0
	1 γ 完	0	3	3.0	0	2	1.2	1	5	3.7	1	2	1.2	0	4	2.1	0	0	0
	1 γ 不完	2	5	5.1	4	6	3.7	1	6	4.5	5	7	4.0	2	6	3.2	1	1	0.9
INH	5 γ 完	0			1		0.6	0			1		0.6	0			1		0.9
	5 γ 不完	1	1	1.0	0	1	0.6	1	1	0.7	0	1	0.6	2	2	1.1	1	2	1.7
	1 γ 完	0	1	1.0	2	3	1.9	2	3	2.2	3	4	2.3	2	4	2.1	3	5	4.3
	1 γ 不完	0	1	1.0	5	8	5.0	1	4	3.0	3	7	4.0	2	6	3.2	2	7	6.0
	0.1 γ 完	2	3	3.0	5	13	8.1	1	5	3.7	3	10	5.8	3	9	4.8	0	7	6.0
	0.1 γ 不完	3	6	6.1	5	18	11.2	7	12	9.0	2	12	6.9	7	16	8.5	2	9	7.7
検 査 株 数		99			161			134			173			188			117		

表 3 初回耐性の年次推移 その3

10⁻¹mg/med. 接種

	37		38		39		40		41		42	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
SM	6	6.1	9	5.6	3	2.2	7	4.0	9	4.8	6	5.1
PAS	4	4.0	3	1.9	7	5.2	4	2.3	3	1.6	1	0.9
INH	3	3.0	9	5.6	5	3.7	4	2.3	4	2.1	6	5.1
1 剤 耐 性	13	13.1	21	13.0	15	11.2	15	8.7	16	8.5	13	11.1
SM・INH	0		2	1.2	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0
SM・PAS	0		3	1.9	2	1.5	2	1.2	1	0.5	0	0
INH・PAS	0		1	0.6	2	1.5	0		1	0.5	1	0.9
2 剤 耐 性	0		6	3.7	4	3.0	3	1.7	3	1.6	1	0.9
SM・PAS・INH	0		1	0.6	1	0.7	2	1.2	0	0	0	0
全 耐 性 株 数	13	13.1	28	17.4	20	14.9	20	11.6	19	10.1	14	12.0
全 検 査 株 数	99		161		134		173		188		117	

表 4 初回耐性の年次推移 その4

10⁻³mg/med. 接種

	37		38		39		40		41		42	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
SM	5	5.1	12	7.5	4	3.0	10	5.8	8	4.3	5	4.3
PAS	3	3.0	1	0.6	4	3.0	2	1.2	3	1.6	0	0
INH	1	1.0	2	1.2	1	0.7	3	1.7	2	1.1	5	4.3
1 剤 耐 性	9	9.1	15	9.3	9	6.7	15	8.7	13	6.9	10	8.5
SM・INH	0		1	0.6	1	0.7	1	0.6	1	0.5	0	0
SM・PAS	0		1		0		0		0		0	0
INH・PAS	0		0	0.6	1	0.7	0		1	0.5	0	0
2 剤 耐 性	0		2	1.2	2	1.5	1	0.6	2	1.1	0	0
SM・PAS・INH	0		0		0		0		0		0	
全 耐 性 株 数	9	9.1	17	10.6	11	8.2	16	9.2		8.0	10	8.5
全 検 査 株 数	99		161		134		173		188		117	

を知ろうとして、著者らは、レントゲン所見から比較的新鮮な病型をもつものだけを選び出して、それらの耐性菌感染頻度をしらべてみた。表5, 6, 7, 8は、入院時のレントゲン所見から、学研のA, B型で、硬化壁空洞 Kx, Ky, Kzをもたないものだけを選び出して、それら症例中の耐性菌感染を年次別に表わしたものである。こうして新鮮例と思われる症例のみをとりあげると耐性菌感染の頻度は、古い病型をも含めた場合の頻度よりも一般に高くなる。しかし年次

推移はやはり増加の傾向を示さない。昭和38年または39年を頂点として、どちらかといえばやや減少しつつあるともみえる成績である。各薬剤別（第5, 6表）、1剤、2剤、3剤耐性別（第7, 8表）にみても、この6年間を通じて一定の傾向を認め難い。

第9, 10表は、いわゆる二次抗結核薬について未治療株の耐性を調べた成績である。これら二次薬の耐性の基準は、未だ確立されたものがないが、著者らの経験から一応の線としてKM:

表 5 初回耐性の年次推移 その5 新鮮病型のみ

10⁻¹mg/med. 接種

		37年			38年			39年			40年			41年			42年		
		株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%
SM	100 γ 完	1		2.7	2		3.1	1		1.6	5		6.3	2		2.1	2		4.7
	100 γ 不完	0	1	2.7	3	5	7.8	4	5	8.1	1	6	7.6	3	5	5.2	0	2	4.7
	10 γ 完	0	1	2.7	1	6	9.4	0	5	8.1	0	6	7.6	3	8	8.2	0	2	4.7
	10 γ 不完	0	1	2.7	4	10	15.6	4	9	14.5	9	15	19.0	9	17	17.5	5	7	16.3
PAS	10 γ 完	0			0			0			0			1			0		0
	10 γ 不完	3	3	8.1	4	4	6.3	9	9	14.5	4	4	5.1	3	4	4.1	2	2	4.7
	1 γ 完	0	3	8.1	0	4	6.3	0	9	14.5	0	4	5.1	0	4	4.1	0	2	4.7
	1 γ 不完	2	5	13.5	13	17	26.6	5	14	22.6	22	26	32.9	15	19	19.6	5	7	16.3
INH	5 γ 完	0			1		1.6	0			0			0			0		0
	5 γ 不完	1	1	2.7	3	4	6.3	2	2	3.2	1		1.3	1	1	1.0	0	0	0
	1 γ 完	0	1	2.7	0	4	6.3	1	3	4.8	1	2	2.5	2	3	3.1	2	2	4.7
	1 γ 不完	0	1	2.7	1	5	7.8	3	6	9.7	2	4	5.1	2	5	5.2	0	2	4.7
	0.1 γ 完	0	1	2.7	0	5	7.8	0	6	9.7	2	6	7.6	1	6	6.2	0	2	4.7
	0.1 γ 不完	0	1	2.7	7	12	18.8	9	15	24.2	9	15	19.0	16	22	22.7	3	5	11.6
検 査 株 数		37			64			62			79			97			43		

表 6 初回耐性の年次推移 その6 新鮮病型のみ

10⁻³mg/med. 接種

		37年			38年			39年			40年			41年			42年		
		株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%	株数	累積株数	%
SM	100 γ 完	1		2.7	2		3.1	1		1.6	5		6.3	2		2.1	2		4.7
	100 γ 不完	0	1	2.7	2	4	6.3	1	2	3.2	0	5	6.3	3	5	5.2	0	2	4.7
	10 γ 完	0	1	2.7	2	6	9.4	2	4	6.5	1	6	7.6	1	6	6.2	0	2	4.7
	10 γ 不完	0	1	2.7	1	7	10.9	0	4	6.5	3	9	11.4	2	8	8.2	0	2	4.7
PAS	10 γ 完	0			0			0			0			0			0		0
	10 γ 不完	2	2	5.4	1	1	1.6	4	4	6.5	1	1	1.3	3	3	3.1	0	0	0
	1 γ 完	0	2	5.4	0	1	1.6	1	5	8.1	0	1	1.3	0	3	3.1	0	0	0
	1 γ 不完	1	3	8.1	1	2	3.1	0	5	8.1	4	5	6.3	2	5	5.2	1	1	2.3
INH	5 γ 完	0			1		1.6	0			0			0			0		0
	5 γ 不完	1	1	2.7	0	1	1.6	0			0			1	1	1.0	0	0	0
	1 γ 完	0	1	2.7	0	1	1.6	2	2	3.2	1	1	1.3	2	3	3.1	2	2	4.7
	1 γ 不完	0	1	2.7	1	2	3.1	0	2	3.2	3	4	5.1	2	5	5.2	0	2	4.7
	0.1 γ 完	0	1	2.7	1	3	4.7	0	2	3.2	2	6	7.6	1	6	6.2	0	2	4.7
	0.1 γ 不完	0	1	2.7	4	7	10.9	4	6	9.7	1	7	8.9	2	8	8.2	0	2	4.7
検 査 株 数		37			64			62			79			97			43		

表 7 初回耐性の年次推移 その7 新鮮病型のみ 10^{-1} mg/med. 接種

	37		38		39		40		41		42	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
SM	1	2.7	5	7.8	2	3.2	4	5.1	6	6.2	2	4.7
PAS	3	8.1	3	4.7	4	6.5	3	3.8	2	2.1	1	2.3
INH	1	2.7	2	3.1	0		0		1	1.0	1	2.3
1 剤 耐 性	5	13.5	10	15.6	6	9.7	7	8.9	9	9.3	4	9.3
SM・INH	0		1	1.6	0		1	1.3	1	1.0	0	0
SM・PAS	0		0		2	3.2	0		1	1.0	0	0
INH・PAS	0		1	1.6	2	3.2	0		1	1.0	1	2.3
2 剤 耐 性	0		2	3.1	4	6.5	1	1.3	3	3.1	1	2.3
SM・PAS・INT	0		0		1	1.6	1	1.3	0	0	0	0
全 耐 性 株 数	5	13.5	12	18.8	11	17.7	9	11.4	12	12.4	5	11.6
全 検 査 株 数	37		64		62		79		97		43	

表 8 初回耐性の年次推移 その8 新鮮病型のみ 10^{-3} mg/med. 接種

	37		38		39		40		41		42	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
SM	1	2.7	6	9.4	3	4.8	5	6.3	5	5.2	2	4.7
PAS	2	5.4	1	1.6	4	6.5	1	1.3	2	2.1	0	0
INH	1	2.7	1	1.6	0	0	0	0	1	1.0	2	4.7
1 剤 耐 性	4	10.8	8	12.5	7	11.3	6	7.6	8	8.2	4	9.3
SM・INH	0		0		1	1.6	1	1.3	1	1.0	0	
SM・PAS	0		0		0		0		0		0	
INH・PAS	0		0		1	1.6	0		1	1.0	0	
2 剤 耐 性	0		0		2	3.2	1	1.3	2	2.1	0	
SM・PAS・INH	0		0		0		0		0		0	
全 耐 性 株 数	4	10.8	8	12.5	9	14.5	7	8.9	10	10.3	4	9.3
全 検 査 株 数	37		64		62		79		97		43	

50 γ 完全耐性, または, 50 γ 及び 100 γ 不完全耐性, CS: 40 γ 完全耐性, または 40 γ 及び 80 γ 不完全耐性, TH: 25 γ 完全耐性, または 25 γ 及び 50 γ 不完全耐性, EB: 2.5 γ 完全耐性, または 2.5 γ 及び 5 γ 不完全耐性, VM: 50 γ 完全耐性, または 50 γ 及び 100 γ 不完全耐性, (いづれも添加濃度) という基準をとると, 表 9, 10 の如くいづれも非常に低率である。ただ 10^{-1} mg/med. を接種した場合の VM 耐性は 130 例中 21 例, 16.2% とかなりの高率を示すのであるが,

これはすべて 100 γ 不完全耐性を示した菌であり, しかもその約 $\frac{1}{3}$ はコロニー 10 コ以下で, 接種菌量を 10^{-3} mg/med. にすると, 130 例中 2 例, 1.5% であること, H37Rv 株を同じ条件, 即ち 1% 小川培地を用いて 10^{-1} mg/med. を接種すると, VM 100 γ 含有培地に少数のコロニーの発育を見る場合があったこと, VM の耐性菌感染が 10% を超えるほど VM が広く使用されているとは考えられないこと, などからこれを直ちに耐性菌感染と考えることは出来ないと思わ

表9 二次薬の初回耐性 10^{-1} mg/med. 接種

薬剤	耐性の基準	検査株数	耐性株数	%
KM	50 γ 完全又は 50 γ 不完全 100 γ	479	11	2.3
C S	40 γ 完全又は 40 γ 不完全 80 γ	130	0	0
TH	25 γ 完全又は 25 γ 不完全 50 γ	190	2	1.1
E B	2.5 γ 完全又は 2.5 γ 不完全 5.0 γ	190	4	2.1
VM	50 γ 完全又は 50 γ 不完全 100 γ	130	21	16.2

薬剤濃度は添加濃度

表10 二次薬の初回耐性 10^{-3} mg/med. 接種

薬剤	耐性の基準	検査株数	耐性株数	%
KM	50 γ 完全又は 50 γ 不完全 100 γ	479	1	0.2
C S	40 γ 完全又は 40 γ 不完全 80 γ	130	0	0
TH	25 γ 完全又は 25 γ 不完全 50 γ	190	0	0
E B	2.5 γ 完全又は 2.5 γ 不完全 5.0 γ	190	1	0.5
VM	50 γ 完全又は 50 γ 不完全 100 γ	130	2	1.5

薬剤濃度は添加濃度

れる。むしろ 1%小川培地を用いて 10^{-1} mg/med. を接種した場合には VM の耐性基準をもっと高いところにおく方が妥当なのではあるまいか。

次にツベルクリン反応陽転時期との関係を調査した成績を表11に示した。昭和37年から42年までの総計872例中、ツベルクリン反応陽転時期の明らかであったものは200例であった。その中に薬剤の市販以前、つまり SM では昭和22年、PAS は昭和25年、INH は昭和27年以前にツベルクリン反応が BCG によらずに陽転していたものが96例あり、その中に耐性菌感染であった症例が5例発見された。

考 按

耐性菌感染に関する著者らの第1報¹⁾、第2報²⁾は、いずれも各研究協力施設で別々に行なわれた耐性検査の成績をもとにして、調査集計したものであった。

教室の吉原^{3,6)}の研究によると、諸病院、療養所で行なわれている耐性検査法には、いろいろの点でかなりの差違があって、個々の因子が、それ一つだけでは耐性検査の成績に大きな影響を与えないとしても、耐性が高く出る様な因子ばかりが重なったり、或は、逆に耐性が低く出る様な因子ばかりが重なったりすると、耐性検査成績にかなり大きい影響を与える可能性が示された。

そこで著者らは昭和37年以来、各研究協力施設に入院した未治療肺結核患者から分離された

表11 外因性再感染の疑われる症例

年 度	37	38	39	40	41	42	計
総 例 数	99	161	134	173	188	117	872
「ツ」反応陽転時期の明らかなもの	23	44	37	43	37	16	200
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	9	27	18	20	18	4	96
そのうちの耐性菌感染であった症例	1	1	1	1	1	0	5

菌株を、京大胸部研に集めて同一の方法で耐性検査を行なったのである。

前報^{1,2)}では昭和32年から36年まで耐性菌感染の頻度はかなり急速に増加して来ていた。この傾向は菌株を京大胸部研に集めて耐性検査を行なう様になった昭和37年、38年にも認められた。検査方法が変わったので頻度そのものは低くなったが、37年より38年の方が高い頻度を示し、年次的に増加する傾向がひきつづいてみられたのである。しかし、その後はやや減少したままほとんど横ばいの状態であって、将来増加するのか、或は減少して行くのか、もしくはこのまま横ばいの状態を続けるのか、全く予断を許さない。結核療法研究協議会（以下療研）が全国的に行なった調査⁸⁾もほぼ似た成績であって、次第に増加して来た耐性菌感染頻度が昭和36年を頂点として減少しているし、第43回日本結核病学会で行なわれた「薬剤耐性結核菌感染」のシンポジウムにおいても、「はっきりした増加の傾向は認められない」という点で大里⁹⁾、篠田¹⁰⁾らの成績も一致している。

最近の数年間、増加の傾向は認められないけれども、この10%前後という頻度は、過去のいつかの時期に0%から増加してこの頻度になったものと考えざるを得ない。抗結核薬の出現以前には、耐性菌感染は恐らくなかったか、もしあってもそれは自然耐性菌であるから極めて低い頻度であったに違いない。現今の10%前後という耐性菌の頻度がすべて自然耐性菌であるとは、自然耐性菌の存在頻度の低いことを考慮すれば、あり得ない高頻度であると思われる。従って、何年か以前のある時期に耐性菌感染が増加して、現在10%内外の頻度を示していると考えるのが妥当であろう。

それでは、或時期には増加した耐性菌感染が、何故その後その増加の歩みを止めているのか？この現象を説明するのに著者らは十分な具体的証拠を持っていない。

ここで耐性菌感染の頻度を増加させる因子を考えてみよう。

感染源中の耐性菌喀出者の比較的増加。

つまりこれは隔離されていない菌陽性患者中の耐性菌喀出者の頻度の増加であって、今のところまずこれ以外に耐性菌感染の頻度を増加させる因子は見当らない。これをもっと具体的に考えると、「すべて、未治療患者に化学療法を行なうことは耐性菌感染を増加させる」のである。化学療法を行なうと、排菌患者の多くは菌陰性になる。これは感染源とならなくなってしまふから問題ない。但し化学療法が有効な患者、即ち感受性菌を喀出する患者を治療によって菌陰性せしめ、感染源とならなくするということは感染源中の耐性患者の頻度を相対的に増すという意味において、間接に耐性菌感染増加の因子に入れてもよい。次に、化学療法を行なっても尚且つ排菌が止まらぬものがある。これは大部分が耐性菌を喀出する様になって、耐性菌感染の感染源となる可能性を有する様になる。治療前から耐性菌を喀出するもの、即ち耐性菌感染患者の頻度は本研究の成績から約10%である。治療に失敗して、排菌がつづくもの、或は一度陰性化しても再び排菌を来たすもののうちの耐性菌喀出者は、療研の調査によれば約60%⁸⁾で、未治療例中の耐性菌感染の頻度より大きいことは当然である。未治療患者に化学療法を行うことは、100%菌陰性化に成功しない限り、感染源中の耐性菌の頻度を増すことになる。就中、比較的弱い、或は不適当な化学療法を行なうことは一層耐性菌感染の頻度を増加させることになる。

次に耐性菌感染の頻度を減少させる因子として考えられるものは、

1. 感染源中の耐性菌喀出の頻度の減少

これは二次抗結核薬を用いて、一次薬に耐性の患者を治療する場合におこり得る。

現在、一般に行なわれている化学療法の術式としては、二次薬を用いる治療は一次薬に耐性になったものに対して行なわれている。これは一次薬の耐性菌感染源を撰択的に減少させていることになる。但し、この二次薬による治療が、二次薬に対する耐性菌感染源を、ひいては二次薬の耐性菌感染を増加させる方向に作用する可

能性があることは勿論である。

2. INH 高耐性菌の毒力

INH 高耐性菌はモルモットに対する病原性が低下していることは既によく知られている。療研⁹⁾の調査によると、入院時化学療法あり群中の INH 高耐性菌の頻度に対して、化療なし群中 INH の高耐性菌の頻度がずっと少ない。つまり感染源の側では INH 高耐性菌がかなり存在するのに、感染をうけた側には非常に少ないのである。この事実は SM, PAS については見られない現象で、INH 高耐性菌は人に対しても病原性が或る程度低下していることが推定される。大里⁹⁾、篠田¹⁰⁾も INH 高耐性菌は人に対しての病原性が低下していることを推定させる成績を示している。一方、INH 高耐性菌による耐性菌感染が存在することもまた事実であって、一般には、INH 高耐性菌は人に対しての病原性が低下しているが全く無毒ではない、と理解して大きな誤はないであろう。従って感染源となる可能性が他の耐性菌より比較的少ない INH 高耐性菌が増加することは、耐性菌感染の頻度を低下させる可能性がある。

このほか本質的に耐性菌感染の頻度を減少させるものではないが、

3. 無自覚、無治療患者の新発見

4. 新発見患者の年令構成が、近年、高年令層の方に移動していること⁹⁾。つまり化学療法普及以前の感染が、今になって発見されるということが多くなっていること。

などが、みかけ上耐性菌感染の頻度を減少させるものとして挙げられる。

ここに耐性菌感染の頻度の増加、或は減少の要因として隔離の問題をとりあげなかったが、感受性菌排出者を隔離すれば耐性菌感染増加の原因となり、耐性菌喀出者を隔離すれば減少の原因となるのであるから、現在、隔離が特にその患者の耐性を考慮しては行なわれていない様に思われるので、特にとりあげてをしなかったのである。

これまで論じて来た耐性とは、SM 10 γ 完全耐性、または 10 γ 及び 100 γ 不完全耐性以上、PAS 1 γ 完全耐性、または 1 γ 及び 10 γ 不完全

耐性以上、INH 1 γ 完全耐性、または 1 γ 及び 5 γ 完全耐性以上、という基準でとったのであって、かなり高い基準である。つまり、この程度にまで耐性が上昇していると、もうその薬剤はほとんど無効であろう、使用する価値がなからうと考えられるほどの耐性をとり上げていることになる。この基準では感受性の方に入れた症例にも、基準よりは低いながら耐性菌と考えられるものがあることは疑いない。厳密には薬剤との接触によって極く僅かでも耐性の上昇した（感受性の低下した）菌による感染は、すべて耐性菌感染としてとり上げるべきであろう。従ってこの様な低い耐性菌までとり上げると、耐性菌感染の頻度は、上述の頻度よりも高くなる筈である。しかし一方、この様な低耐性菌をとり上げると、現在の耐性検査ではその手技上の誤差のために、本来感受性の菌株が耐性菌と誤られるおそれがある。そこで少なくとも感受性菌が耐性菌と誤られることがほとんどないと推定される基準として上記の基準をとったのである。

前述した様に、上記基準でとった耐性菌感染の頻度に年次的増加の傾向がみられなかったので、著者らは、もっと低い基準での耐性菌が増加している恐れはなかろうかという疑問を抱いた。試みに INH の耐性を 0.1 γ 完全耐性以上という基準でとってみると、表 1 の如く、10⁻¹mg/med. の場合、昭和37年 4.0%，38年 12.4%，39年 9.7%，40年 7.5%，41年 6.9%，42年 7.7%，また 10⁻³mg/med. では表 2 の如く、それぞれ 3.0%，8.1%，3.7%，5.8%，4.8%，6.0%でやはり増加の傾向はみられなかった。SM, PAS については SM 10 γ , PAS 1 γ より低い薬剤濃度での成績がないので低耐性について言及することは出来ないが、INH に関する限り、低耐性が増加しているという証拠は得られなかった。勿論 INH 0.1 γ 以下の極く低い耐性については、検査していないので論じ得ないが、その様な低い耐性菌を論ずるは現在の耐性検査法では誤差が大きすぎる様に思われる。

いわゆる二次薬の耐性菌感染は表 9, 10 に示した。いずれもまだ非常に低率であった。二次

薬はまだ使用されはじめてからの期間が短いものが多いから耐性菌感染の少ないのは当然といえよう。しかし、この様にまだ耐性菌感染がほとんどみられない時期から、耐性菌感染の頻度を調べておくことは、将来、薬剤の普及に従って耐性菌感染がどの様に増加して行くかを知る意味においても重要であろう。

次に本研究の対象となった未治療肺結核患者のツベルクリン反応の陽転時期を調査したところ、表11の如く、陽転時期の明らかであった症例が200例、その中に各薬剤の市販以前にツベルクリン反応がBCGによらずに陽転していたものが96例あり、その中に耐性菌感染であった症例が5例発見された。これら症例は第1報¹⁾、第2報²⁾でも論じた様に、外因性再感染の疑が濃厚である。化学療法剤の出現により、その耐性菌感染を研究することにより外因性再感染の問題はほとんど解決出来るのではなかろうかとの期待をもって著者らは耐性菌感染の研究をすすめて来たのであるが、ツベルクリン陽転時期の明らかなものが思いのほか少ないこと、BCGの普及が著しいこと、ツベルクリン陽転時期、BCG接種の有無、未治療であるという証拠などが、アナムネーゼという客観的に十分信頼し得ない方法でしか確認出来ないこと、などのため、外因性再感染の頻度を云々するところまでは至らなかったが、「外因性再感染は無視し得ないが、さほど多いものではなかろう」という、著者らの一人内藤¹¹⁾の主張は一つの新たな根拠を得た様に思われる。

以上、耐性菌感染の最近の動向を考察したが、前述した様に、耐性菌感染を減少させる最善の手段は、発見した排菌患者をすべて排菌陰性にすることである。加えて隔離を強化して、耐性

菌感染は勿論のこと、すべての結核症が絶無になることを目標に、研究を進めて行きたいと考える次第である。

附記：御協力をいただいた 国立京都療養所、国立宇多野療養所、大阪阿武山赤十字病院、県立尼崎病院、三菱京都病院、東山高原サナトリウム、草津病院、舞鶴聖母病院、新宮市立萩野病院、那賀病院、神田病院、関ヶ原病院、甲賀病院、相仁病院、嵯峨野病院の諸先生に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 内藤益一他：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1報)、京大結研紀要、9—2：129～135, 1961.
- 2) 内藤益一他：同上(第2報)、京大結研紀要、11—1：38～43, 1962.
- 3) 吉原宣方：現行耐性検査法に就いての吟味、(第1篇)、京大結研紀要、11—1：44～54, 1962.
- 4) 厚生省編纂：衛生検査指針I、細菌・血清学的検査指針(VI)、協同医書出版社、1958.
- 5) 厚生省監修：衛生検査指針、結核菌検査指針、日本公衆衛生協会、1964、17～23.
- 6) 吉原宣方：現行結核菌耐性検査法に就いての吟味、(第2篇)、京大結研紀要、12—1：52～58, 1963.
- 7) 吉原宣方：同上、(第3篇)、京大結研紀要、12—2：129～142, 1964.
- 8) 青柳昭雄、川村 達：薬剤耐性結核菌感染、結核、43—8：343～358, 1968.
- 9) 大里敏雄：薬剤耐性結核菌感染、結核、43—8：343～358, 1968.
- 10) 篠田 厚：薬剤耐性結核菌感染、結核、43—8：343～358, 1968.
- 11) 内藤益一：結核の感染と発病、呼吸器診療、12—8：615～621, 1957.