

薬剤耐性菌による結核の発病

昭和34年5月4日受付

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導: 戸塚忠政教授)

酒井 栄 一

Studies on the Development of Tuberculosis with Drug-resistant Tubercle Bacilli

Eiichi Sakai

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒 言

薬剤耐性菌による結核の発病について、昭和30年4月より昭和33年3月迄の3ヶ年間に於ける戸塚内科の入院及び外来患者中、化学療法未施行の新規発病及び再発結核患者163例の中、結核菌培養陽性61例に対し、菌の薬剤感受性試験を行った所、その中23例にSM, PAS, INH 3剤の何れか又は2~3者に対し、1r以上の耐性菌が検出されたことは既に報告した。今回は上記23例について、ツベルクリン反応陽転時期、BCG接種の有無、感染源その他環境との関係、及び発病時の病態等について耐性菌発病のModeを研究し、感性菌発病のModeと比較して、二・三の成績を得たので報告する。

研究方法

既往にSM, PAS, INH等の化学療法を受けたことのない新規発病及び再発の結核患者163例について年齢、性別、職業、ツ反応陽転年度、ツ反応陽転より発病迄の期間、BCG接種の有無、結核に関する家族歴、発病年度及び発病時病型等について調査を行ない、これらに基いて耐性菌発病のModeとして、(1) ツ反応と耐性菌発病、(2) BCG接種の有無と

耐性菌発病、(3) 感染源その他環境と耐性菌発病、(4) 耐性菌発病の病態の4点につき感性菌発病とも比較しつつ検討した。

23例の耐性菌例の内訳は種々で、完全或いは不完全耐性があり、耐性の度合及び薬剤別の相違があり、更に1剤のみに耐性のものと2~3者の薬剤に耐性のものとあるが、すべて之を一括して、「感受性菌例」に対する「耐性菌例」として観察をすゝめた。

成 績

I ツ反応との関係

(イ) ツ反応陽転年度と耐性菌発病頻度

結核の化学療法が一般に普及する様になつた昭和24年4月を一応境とし、ツ反応自然陽転が昭和24年度以前のもつと昭和24年度以降のものとの二群に分け、(陽転年度不明の55症例を除く、特にBCG接種者については、後に示す様に接種者症例数は少いのであるが、GCG陽転は問診により厳密に除外した) それぞれの耐性菌発病頻度を第1表に示した。これによると昭和24年度以前に陽転した症例52例中、結核菌培養陽性例は21例、その中1r以上の耐性菌例は6例(28.6%)であつた。昭和24年度以降昭和32年度迄に陽転

第1表 ツ反応陽転年度と耐性菌発病頻度

ツ反応陽転年度	昭和24年度以前に陽転	昭和24年度より昭和32年度迄の間に陽転	計
症 例	52	56	108
菌培養陽性(陽性率)	21 (40.4%)	16 (28.6%)	37 (34.3%)
感受性菌(対菌陽性例%)	15 (71.4%)	7 (43.7%)	22 (59.5%)
耐性菌(対菌陽性例%)	6 (28.6%)	9 (56.2%)	15 (40.5%)
単 独 耐 性 菌	3	3	6
2 ~ 3 者 耐 性 菌	3	6	9
SM 10r 完 全 耐 性 菌	2	3	5

した症例56例中菌陽性16例, その中耐性菌例は9例(56.2%)であつた。即ち昭和24年度以降に陽転の症例においては, それ以前に陽転の症例と較べ約2倍の頻度に耐性菌例がみられた。更に2~3者耐性菌の頻度は, 24年度以前の菌陽性例21例中からは3例, 24年度以降の16例中からは6例で, 後者に多く又10r以上のSM完全耐性菌例も前者に2例, 後者に3例で, 後者にやゝ多くみられた。

(ロ) ツ反応陽転後発病迄の期間と耐性菌発病

BCG 陽転その他のツ反応自然陽転年度不明の55症例を除く108例についてツ反応自然陽転後発病迄の期間を第2表に示した。陽転から発病迄の期間について, 駒野^①らによれば陽転発病はツ反応陽転後2年以内の発病とみるのが妥当らしいと述べているが, 本症例についてはツ反応陽転後発病発見迄約1年間の発見の遅れのある場合をも考慮して, その期間が3年未満の症例と, 3年以上の症例とに分けて比較した。之によると陽転後3年以内に発病の症例41例中結核菌培養陽性例11例(26.8%), その中耐性菌発病例は7例あつた。これに対し陽転後満3年以上に発病の症例67例中

菌陽性例26例(38.8%), その中耐性菌例は8例(30.8%)であり; 陽転後3年以上の発病例に較べ, 3年未満の発病例に耐性菌例が多くみられた。2~3者耐性菌及びSM 10r完全耐性菌の頻度に著差はなかつた。

II BCG 接種の有無との関係

BCG 接種の有無と耐性菌発病頻度については第3表に示した。既往においてBCGを1回以上接種したことがあるものと未接種者とに分けて示した(接種の有無不明の2症例を除く)。之によると, BCG接種者症例は30年度15例, 31年度10例, 32年度4例で, うち菌陽性例は夫々4例, 3例, 3例あり, その中耐性菌例は夫々3例, 3例, 2例となつており, 症例数は少いが各年度とも耐性菌例がみられ, 3ヶ年の合計ではBCG未接種者症例132例中菌培養陽性50例(37.9%), その中耐性菌例は15例(30.0%)であるのに対し, 接種者症例29例中菌陽性例10例(34.5%)においても8例の耐性菌例がみられた。BCG接種者の症例数が少く, 又その接種回数や適正な施行についての確証をうる事は出来ないが, BCG接種が耐性菌発病の出現頻

第2表 ツ反応陽転後発病迄の期間と耐性菌発病

陽転後発病迄の期間(年)		3年未満				3年以上										計
		0.5	1	2	小計	3	4	5	6	7	8	9	10以上	小計		
症	例	18	14	9	41	5	5	8	4	10	3	8	24	67	108	
菌	陽性例 (菌陽性率)	5	3	3	11 (26.8%)	2	1	4	0	5	1	3	10	26 (38.8%)	37 (34.3%)	
感	受性菌 (対菌陽性%)	2	2	0	4 (36.4%)	1	1	2	0	4	1	2	7	18 (69.2%)	22 (59.5%)	
耐性菌 (対菌陽性%)	SM耐性菌	1		1(1)									1			
	PAS耐性菌	1		1	7 (63.6%)								1	8	15	
	S-P耐性菌		1	1(1)		1		2(2)		1			2(1)			
	S-P-I耐性菌	1														

註: () 内は SM 10r 完全耐性菌

第3表 BCG接種の有無と耐性菌発病

BCG		30年度症例	31年度症例	32年度症例	計
未接種者	症例	80	33	19	132
	菌陽性例	24	17	9	50
	耐性菌例 (対菌陽性例%)	3 (12.5%)	7 (41.2%)	5	15 (30.0%)
接種者	症例	15	10	4	29
	菌陽性例	4	3	3	10
	耐性菌例	3	3	2	8

度を特に少なくすることはないものと思われる。

次に BCG 接種者の耐性菌発病例が、どの薬剤に対して耐性を示す菌によるかを未接種者と比較して第4表に示した。之によると、BCG 未接種者の耐性菌例は15例、接種者の耐性菌例は8例で、その中 SM 耐性菌例は夫々6例、3例、PAS 耐性菌例は夫々2例、1例、又 SM-PAS 耐性菌例は夫々5例、4例でその頻度に著差はみられなかつた。

第4表 BCG接種と薬剤別の耐性菌検出頻度

BCG	年度症例				計
	30	31	32	計	
未 接 種 者	耐性菌例	3	7	5	15
	SM 耐性菌	1	3	2	6
	PAS 耐性菌	1	1		2
	S-P 耐性菌	1	3	1	5
	S-P-I 耐性菌			2	2
接 種 者	耐性菌例	3	3	2	8
	SM 耐性菌	1		2	3
	PAS 耐性菌		1		1
	S-P 耐性菌	2	2		4
	S-P-I 耐性菌				

Ⅲ 感染源その他環境との関係

(イ) 症例を社会生活において会社員、官庁及び学校関係職員、学生、病院職員等の集団生活者と、農業その他の個人営業に従事する者等の非集団生活者とに分けて、その耐性菌発病頻度を第5表に示した。之によると集団生活者症例89例中菌陽性例32例、その中耐性菌例13例(40.6%)、之に対し非集団生活者症例74例中菌陽性例29例、その中耐性菌例10例(34.5%)で、耐性菌出現頻度には両者間に有意の差はみられなかつた。SM 10r 完全耐性菌例は集団生活者菌陽性例32例中3例(9.4%)、非集団生活者菌陽性例29例中4例(13.9%)となっており、非集団生活者症例にやゝ多

第5表 集団生活と耐性菌発病

症 例	社会生活	
	集団生活者	非集団生活者
症 例	89	74
菌培養陽性例 (全培養陽性率)	32 (36.0%)	29 (39.2%)
耐性菌例 (対菌陽性例%)	13 (40.6%)	10 (34.5%)
SM 10r 完全耐性菌例 (対菌陽性例%)	3 (9.4%)	4 (13.9%)

くみられた。

(ロ) 症例の年齢及び性別と耐性菌発病との関係は第6、7表に示した。第6表により各年齢層における耐性菌発病頻度をみると、耐性菌例は10才以下と61才以上を除く各年齢層にみられ、表に示すごとく、最も症例実数の多い年代は21~30才で菌陽性30例中11例(36.7%)にみられたが、菌陽性例に対する耐性菌の出現頻度を各年齢層間で比べると有意の差はみられなかつた。SM 10r 完全耐性菌例も10才以下、61才以上及び31~40才の症例を除く各年齢層にみられた。

第6表 年齢と耐性菌発病

年齢(才)	症 例	菌陽性例	耐性菌例 (対菌陽性例%)	SM 10r 完全耐性菌例 (対菌陽性例%)
				(対菌陽性例%)
0~10	1	0		
11~20	22	7	2	2
21~30	74	30	11 (36.7%)	3 (10.0%)
31~40	28	10	5	
41~50	21	8	4	1
51~60	11	4	1	1
61~70	6	2		
計	163	61	23 (37.7%)	7 (11.5%)

第7表 性別と耐性菌発病

性別	症 例	菌陽性例	耐性菌例 (対菌陽性例%)	SM 10r 完全耐性菌例 (対菌陽性例%)
				(対菌陽性例%)
男	105	39	15 (38.5%)	3 (7.7%)
女	58	22	8 (36.4%)	4 (18.3%)

第7表に性別の耐性菌出現頻度を示した。男は症例105例中、菌培養陽性例39例、その中耐性菌例は15例(38.5%)、女は症例58例中菌陽性例22例、その中耐性菌例は8例(36.4%)で、両者間に有意の差はみられない。SM 10r 完全耐性菌例は男の症例に3例(7.7%)、女の症例に4例(18.3%)みられ、その中結核家族歴のあるものは男にはなく、女には3例あつた。更に第7表の全耐性菌例について結核家族歴を有するものは男は15例中4例であるのに対し、女は8例中半数の4例もあつた点と考え合わせて、女性の SM 10r 完全耐性菌例における結核家族歴の意義はかなり大なるものがあると言えよう。

(ハ) 結核家族歴と耐性菌発病との関係については第8表に示した。発病前同居家族に結核患者のあつた症例と、なかつた症例とに分けて、各々の耐性菌発病

頻度を検討すると、表に示す様に、結核家族歴のある症例38例中菌陽性例17例、その中耐性菌例9例(53.0%)、結核家族歴のない症例125例中菌陽性例44例、その中耐性菌例14例(31.8%)で、SM 10r 完全耐性菌例は夫々前者に4例(23.5%)、後者に3例(6.8%)となっており、いずれも結核家族歴のある症例に多くみられている。

第8表 結核家族歴の有無と耐性菌発病

家族歴	症例	菌陽性例	耐性菌例 (対菌陽性例%)	SM 10r 完全耐性菌例 (対菌陽性例%)
有	38	17	9 (53.0%)	4 (23.5%)
無	125	44	14 (31.8%)	3 (6.8%)

IV 耐性菌発病の病態

耐性菌発病症例23例の発病発見時の病態が、感受性菌発病症例38例のそれと較べて独特の病像を呈するか否かについて比較検討した。

(イ) 発病発見時の病型についての比較は第9表に示した。病型の区分は主として岡氏分類により、IV型の亜型についてはIV_E型は主滲出性のも、IV_P型は主増殖性のもと定義を一部変更して分類した。之によると、耐性菌発病例では、II型1例、IV_E型15例(65.2%)、IV_P型1例、VII型6例(26.1%)、感受性菌発病例ではII型1例、IV_E型20例(52.6%)、IV_P型2例、V型1例、VII型11例(28.9%)、VIII型3例となっており、IV_E型、IV_P型、VII型の症例は両者にはほぼ同率にみられ両者間の病型頻度に著しい差のないことが認められた。

(ロ) 症例の重篤度による比較は第10表に示した。症例を重篤度(American Trudeau Societyの分類)によつて、軽症、中等症、重症に分類し、耐性菌ないし感受性菌発病例を相互に比較すると、耐性菌例では軽症6例(26.1%)、中等症13例(56.5%)、重症4例(17.4%)となっており、感受性菌例では軽症5例(13.2%)、中等症22例(57.9%)、重症11例(28.9%)となつている。両者間に著明な差はみられないが、耐性菌例では感受性菌例に比し、やゝ軽症例が多いとみ

第9表 発病発見時の各病型の症例頻度

耐性菌例	症例	病型										計
		I	II	III	IV _E	IV _P	V	VI	VII	VIII		
耐性菌例	30年度症例				3					3		6
	31年度症例		1		7					2		10
	32年度症例				5	1				1		7
	小計		1		15	1				6		23
感受性菌例	30年度症例		1		11	1				7	2	22
	31年度症例				6	1	1			3		11
	32年度症例				3					1	1	5
	小計		1		20	2	1			11	3	38

註: IV_E型=IV型の主滲出性のも、IV_P型=IV型の主増殖性のも

第10表 重篤度の比較

耐性菌例	症例	重篤度			計
		軽症	中等症	重症	
耐性菌例	30年度症例	1	4	1	6
	31年度症例	3	4	3	10
	32年度症例	2	5	0	7
	計	6	13	4	23
感受性菌例	30年度症例	3	13	6	22
	31年度症例	2	4	5	11
	32年度症例	0	5	0	5
	計	5	22	11	38

第11表 空洞の有無による比較

耐性菌例	症例	空洞		計
		有	無	
耐性菌例	30年度症例	3	3	6
	31年度症例	4	6	10
	32年度症例	4	3	7
	計	11	12	23
感受性菌例	30年度症例	15	4	19
	31年度症例	8	4	12
	32年度症例	1	3	4
	計	24	11	35*

* 肋膜炎の3例を除く

られる。

(ハ) 空洞の有無による比較は第11表に示した。結核菌培養陽性症例61例中肋膜炎の3例を除く58例の肺結核症例につき、その胸部X線写真(普通及び断層写真、必要に応じ高圧撮影及び気管支造影写真等)を撮影して、空洞の認められたものと、認められなかつたものととの症例頻度を、耐性菌例と感受性菌例とに分けて比較検討するに、表に示す様に、耐性菌例23例中有空洞例は11例(47.8%)、感受性菌例35例中有空洞例24例(68.7%)となつており、空洞の出現頻度は耐性菌例の方がやゝ少いとみられる。

(ニ) 急性結核及びその他の結核型による比較については第12表に示した。症例を初期の急性結核、増殖ないし硬化型結核、及び肺癆型結核とに分けて、各々の症例頻度を、耐性菌例と感受性菌例とにつき比較検討すると、表に示す様に、耐性菌例23例中肺癆型は21例(91.3%)を占め、急性結核及び増殖ないし硬化型結核は各1例に過ぎない。之に対し感受性菌例では38例中急性結核4例(10.5%)、増殖ないし硬化型結核3例(7.9%)、肺癆型結核31例(81.6%)となつているが、急性型結核の発症は感受性菌例においても少く、之が特に耐性菌発病例に少いと言う結果は得られなかつた。

第12表 急性結核及びその他の結核型による比較

結核型 症例	結核型			計
	急性結核	増殖ないし硬化型結核	肺癆型結核	
耐性菌例				
30年度症例			6	6
31年度症例	1		9	10
32年度症例		1	6	7
計	1	1	21	23
感受性菌例				
30年度症例	3	1	18	22
31年度症例		2	9	11
32年度症例	1		4	5
計	4	3	31	38

考 案

本研究において、私は耐性菌発病の Mode として、ツ反応、BCG 接種、環境等との諸関係及び発病時の病態等について検討した。

耐性菌発病者のツ反応陽転年度について

千葉^②によると一般に結核の発病は初感染巣より発病するものが殆んどであり、再感染による発病は甚だ少いと述べている。又病理学的には家森^③、北^④ら

は再感染による発病は非常に少いと述べている。

本研究の成績を検討すると、頻度は少いが、昭和24年度以前のツ反応自然陽転症例にも耐性菌例がみられ、又 SM 10 完全耐性菌例もみられるが、北本^⑤は未治療者の耐性菌例の中、SM、PAS 登場以前に陽転していたものが2例あつたと述べ、又、O. F. Thomas^⑥らは耐性結核菌感染例9例中4例は化学療法剤が一般に使用される以前に、すでに肺結核症に罹患していたので、これは耐性菌による再感染であると認めたとしている。又、千葉^⑦らは耐性結核菌の再感染について、ツ反応が既陽性のもので新たに病巣を発見され耐性菌を認めた場合、一応耐菌性による再感染を考へることも可能である。結核の再感染については32年度結核病学会で発病のシンポジウムにおいて討論されたが、その可能性はあつてもきわめて少いもので日常生活では殆んど問題とならないものであると結論されており、新規病巣発見未治療者でツ反応既陽性、陽転時期不明の症例で SM 10r 以上の耐性菌のみられた2例について、この2例が既往及び周囲歴に SM 使用患者に接したこともみられず、さらに間接フィルムのみなおしてはかなり以前のものに既に病巣を疑いうるものであつて、その2例をそのまま再感染の例と考へることは問題があり、最近に耐性菌の感染をうけたと断定することは難しい。その上本来の自然耐性菌の存在も考慮しなければならぬと述べている。

本症例の陽転年度についての観察には BCG 陽転は含まれていないが、再感染を論ずる前にもう一つの問題がある。本研究の耐性菌例は殆んどが軽度ないし中等度耐性菌例で高度耐性菌例はみられなかつた。耐性が証明されたといつても、それが真の耐性であるかの問題がある。これについては D. A. Mitchison^⑧らは W. Fox^⑨らの新発見未治療肺結核患者の耐性菌について細菌学的観察を行い、それら耐性菌はモルモット体内通過で SM 耐性例の35%、PAS 耐性例の14%は感性と判明したと述べ、又 SM 耐性例の37%、PAS 耐性例の7%は治療前喀痰の2回目の検査で感性となり、これは耐性菌の検出が間歇的に起るものであることを暗示していると述べている。又、東村^⑩は薬剤耐性問題を取扱う際に研究者がしばしば感じる疑点は、耐性の定義すなわち耐性菌と感性菌をどうして区別するかということであろうと述べ、一定の接種菌量、一定の培地、一定の判定日数、菌株による耐性検査の結果の変動等の条件を前提として耐性菌と感性菌との区別を混乱させる現象について観察を加え、耐性 (real resistance) と混同され易いが、全く異なる現象として、表現型耐性 (phenotypic resistance) と偽耐性

(pseudo resistance) の存在を指摘し、眞の耐性とは耐性菌(耐性遺伝子型をもつ菌)によつて与えられる現象であり、耐性菌と感性菌とは遺伝子型によつて区別されるべきである。任意の菌が耐性菌かどうかを検定するには、その菌を single cells として培地に接種して発育の有無を観察し、更にその子孫の population 構成をしらべてみれば区別出来る。表現型耐性とは感性遺伝子型をもつ感性菌が耐性菌類似の表現型を示す現象であり、偽耐性とは感性菌が大量接種された場合に、微量発育の集積により耐性培地に全面的発育を示す現象である。偽耐性の本態は発育が遅延した感性菌の微量発育(おのおのは不可視)が集積して可視限界に達したものと考えられると述べている。又、塩田^④らは結核菌の SM 耐性度の浮動について、同一人の同一日の、時期を異にして採取した喀痰においても、その耐性の程度及び強さにかんがりの変動を示すものがある、その様な時には、病巣内の結核菌は種々の程度の耐性度をもつた菌の混合であることを意味する、又一見ある濃度の SM に完全耐性とみえる場合でも、みかけ上のものが多いことを意味すると考えてよからうと述べている。これら諸点を考慮すると、よほど高度の耐性菌による感染、あるいは感染源の明確な場合でも、耐性菌の再感染の問題は複雑であり、結論を得ることは困難であると思われる。然し又、耐性菌による再感染の可能性を否定し去る根拠も得られない。又、動物実験による耐性菌の再感染もあるが、人体におけるものとは自ら異なるものであらうと思われる。尚、耐性菌による再感染又は重感染を報ずるものでは、上記の他に、K. Neuman^⑤、伊藤^⑥らの報告がある。

菌の耐性獲得防止の為に、最近は化学療法剤が併用して用いられる様になつて来たが、2~3者耐性菌発病例は昭和24年度以降のツ反応陽転者に多くみられている。

耐性菌発病と陽転発病ないし既陽性発病の問題

駒野^⑦らは351例の結核発病者について、陽転後発病迄2年以内104例、之に対し陽転後3年以上の既陽性発病153例、不明93例で、ツ反応陽転後長年経過して発病する既陽性発病の存在は確実であるが、その発生機転は不明であるとしている。又陽転発病は陽転後2年以内の発病とみるのが妥当らしいと述べている。

そこで、発病発見がツ反応自然陽転後3年未満の症例と、3年以上の症例とで耐性菌発病頻度を比較した所、耐性菌例は前者の菌陽性例11例中7例、後者の菌陽性例26例中8例で、陽転に引続き3年未満の発病者に耐性菌例の頻度がやゝ多いとみられる結果を得た。

この事は陽転後の発病防止にも当然考慮されねばならない事と思われるが、現在の所、高度耐性菌(特にINH耐性菌)による発病は少い様である。

BCG接種の有無と耐性菌発病

既往においてBCGを1回以上接種したことがあるものと、未接種者とに分けて、それぞれの症例の耐性菌発病頻度を検討するに、BCG接種者症例が少いので確実な傾向は知るを得ないが、既往におけるBCG接種の有無は耐性菌の感染発病と特別な関係はないものゝ様に思われる。

感染源その他環境と耐性菌発病

集団生活者症例と非集団生活者症例における耐性菌発病頻度の比較では、集団生活者の方が上廻っているが、有意の差はみられず、SM 10r完全耐性菌例はむしろ非集団生活者にやゝ多くみられており、非集団生活者に耐性菌感染発病の危険が少いとは言えない様である。

各年齢層間には耐性菌発病頻度の有意差はみられないが、症例実数は21~30才に最も多くみられた。

性別と耐性菌発病との関係については、Wallece Fox^⑧らによると、未治療者の耐性菌例頻度は男3.8%、女7.7%にみられ、35才以下の症例では男3.0%、女9.3%で有意差をもつて女に多いと述べているが、本研究の成績を検討すると、17以上の全耐性菌例の頻度においては男・女間に有意差はみられないが、SM 10r完全耐性菌例の頻度は女は男の2倍にみられ、此の場合、結核家族歴を有するものは女性のSM 10r完全耐性菌例の $\frac{3}{4}$ を占めているので、重症居宅患者の看護等により中等度ないし高度耐性菌に感染する危険は男より女に多いと言ふことが考えられた。

結核家族歴の有無と耐性菌発病については耐性菌全例についても、又SM 10r完全耐性菌例のみについても、その頻度は結核家族歴を有するものに多くみられており、前述した非集団生活者、あるいは女と耐性菌発病との関係をも考慮すると、家族内における耐性菌感染発病の意義は最も大きいものと言えよう。尚、耐性菌発病者における治療の既往のある患者との接触歴についてはA. D. Chaves^⑨、F. Beck^⑩、W. Fox^⑪らの報告があり、又、小松^⑫らはSM-PAS-INH耐性菌による家族内再感染例について報告し、同居生活に伴う濃厚感染の意義について述べている。

耐性菌発病者の病態

発病発見時の病態を耐性菌発病例と感受性菌発病例とで比較すると、岡氏分類による比較では両者間の病型頻度に著しい差はみられず、重篤度による比較でも、その頻度において両者間に著しい差はみられな

第13表 化学療法施行菌陽性例の結核菌薬剤感受性試験
(完全耐性)

年度	症例	耐性 総件数	SM 耐性				PAS 耐性				INH 耐性			
			(-)	1r	10r	100r	(-)	1r	10r	100r	(-)	1r	10r	100r
28	38	178	43	—	16*	21	42	10	7	4	24	3	7	1
29	26	93	21	—	6*	3	25	3	2	2	28	1	2	0
30	27	92	11	1	18	4	14	8	9	4	16	4	3	0
31	23	57	3	3	9	6	4	8	6	3	8	2	3	2
計	114	420	78	87			85	66			76	28		

* SM 50r 耐性例少数を含む

註：昭和28, 29年度は SM 1r の感受性試験は行わなかつた

つたが、感受性菌例に比し耐性菌例では軽症例がやゝ多かつた。又、空洞の出現頻度は耐性菌例の方がやゝ少かつた。

この、病型頻度に差はないが軽症例がやゝ多く、又空洞例がやゝ少かつたことは、耐性菌発病の治療及び予後にある程度関係をもつものと思われる。又、急性結核の出現頻度は耐性菌例と感受性菌例とでは両者間に著差がなく、何れも少かつた。之を要するに発病時の病態については耐性菌と感受性菌発病例間に著明な差異は認められなかつた。

化学療法を受けている患者における耐性菌の出現頻度は決して少くない。戸塚内科の外來及び入院結核患者中、化学療法施行・菌陽性例に対する昭和28年1月より31年12月に至る4ヶ年間の結核菌の薬剤感受性試験の結果を第13表に示したが、之によると4ヶ年間に114例の患者より分離された結核菌について420件の感受性試験が行われている(完全耐性を示すものに限る)。その中、SM については被検菌165株中感受性菌78、耐性菌87(52.7%)、PAS については被検菌151株中感受性菌85、耐性菌66(43.7%)、INH については被検菌104株中感受性菌76、耐性菌28(26.9%)となつており、耐性菌はかなり多くみられている。

かゝる事実からすれば、耐性菌発病は之等化学療法施行・菌陽性者の家族的関係、接触歴に最も深い関係を有することが推定される。

結 語

昭和30年4月1日より、昭和33年3月31日迄の3年間における化学療法未施行の結核発病者163例中結核菌培養陽性例61例について、SM, PAS, INH 3剤に対する菌の薬剤感受性試験を行い、3剤のうち、何れか或いは2~3者に対し1r以上の感受性低下を示す菌による発病例23例について、耐性菌発病のModeを

研究した。

(1) 耐性菌発病頻度は昭和24年4月以降のツ反応自然陽転者では、それ以前の陽転者に較べて高く、又陽転発病者では既陽性発病者に較べ耐性菌例の頻度がやゝ多くみられた。

(2) BCG 接種の有無と耐性菌発病との間には相関々係が認められない。

(3) 結核家族歴を有するものは、無いものに比し耐性菌発病頻度が高く、又 SM 10r 完全耐性菌による発病頻度は男よりも女に多かつた。

(4) 発病発見時の病態は耐性菌例と感受性菌例との間に著差をみない。

本研究に当り御指導、御校閲を賜つた恩師戸塚教授に深甚なる感謝の誠を捧げます。

文 献

- ①駒野丈夫・他：結核，31-増刊号：100，昭31。
- ②千葉保之：結核，32-増刊号：17，昭32。
- ③家森武夫：結核，32-増刊号：31，昭32。
- ④北 鍊平：結核，32-増刊号：41，昭32。
- ⑤北本 治：結核，32-増刊号：51，昭32。
- ⑥Thomas, O. F. et al: Lancet, CCLXVI: 6826, 1954。
- ⑦千葉保之・他：日本臨牀結核，16: 666, 昭32。
- ⑧Mitchison, D. A. et al: Tubercle, 38: 85, 1957。
- ⑨Fox, W. et al: Tubercle, 38: 71, 1957。
- ⑩東村道雄：結核，33: 815, 昭33。
- ⑪塩田憲三・他：日本臨牀結核，18: 166, 昭34。
- ⑫Neuman, K.: Beitr. Klin. Tub., 116: 295, 1956。
- ⑬伊藤忠雄・他：診断と治療，45: 1089, 昭32。
- ⑭Chaves, A. D. et al: Am. Rev. Tuberc., 74: 293, 1956。
- ⑮Beck, F.: Am. Rev. Tuberc., 72: 151, 1955。
- ⑯小松五郎・他：結核，33: 76, 昭33。