



Title	肺結核病巢内結核菌の薬剤耐性について：第1報
Author(s)	永山, 能為; NAGAYAMA, Yoshitame; 望月, 孝二 他
Description	
Citation	結核の研究, 3, 17-22
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26575
Type	departmental bulletin paper
File Information	3_P17-22.pdf



肺結核病巣内結核菌の薬剤耐性について

第 1 報

永山能為 望月孝二

国立北海道第2療養所 (所長 近藤角五郎博士)
北海道大学結核研究所予防部 (主任 高橋義夫教授)

(受付 昭和 30 年 11 月 30 日)

緒 論

肺結核患者に化学療法を行う場合、臨床的に肺病巣内の結核菌の薬剤耐性を知るには、喀痰内の菌について検査し、その成績から全肺病巣内の結核菌の薬剤耐性を推定するにすぎない。しかし、喀痰内の結核菌が主として空洞から排出される事を考えるならば、通常の方法にては単に空洞中の菌の耐性を検査している事になる。

近來、同一患者においても、病巣の性状が異なるに従い、さらにまた同一性状の病巣でも部位を異にするにつれて、病巣内結核菌の抗結核剤に対する耐性に差異のある事が指摘されている⁶⁻⁹⁾。しかしそれ等の成績は必ずしも一致しているとはいえない¹⁻⁵⁾。

病巣と薬剤耐性との関係を明かにして置く事は、単に生体内における結核菌の薬剤耐性の成立機序の闡明に役立つばかりでなく、さらに抗結核剤の臨床的効果と菌の耐性との関係を考察する上に興味深い問題であろう。

本報は結核屍及び切除肺を材料とし、病巣の性状、あるいは位置と耐性菌出現の関係、使用薬剤量と病巣内菌の耐性度との関係、及び病巣内菌と喀痰内菌の耐性度の差異について検査した成績である。

実験材料及び方法

剖検例 15 及び肺切除例 19 より得た総計 136 部位の病巣内結核菌について SM, PAS, 及び INAH に対する耐性検査を行った。

耐性培地は小川の 1% 酸性培地に、上記薬剤をそれぞれ培地 1 ml 中 1 γ , 10 γ 及び 100 γ を含むように作製した。なお、SM 耐性培地は培地作製の際、加熱によりその効力が約 $\frac{1}{3}$ になる事を考慮し、予め所要濃度の 3 倍量を培地に加えて作製した。

肺病巣の耐性検査の場合には、試験に供せられた肺のうち、肉眼的に病変の認められる部位を、可及的無菌的に

取り、その切除片 1~0.5 g を乳鉢で磨碎し、これに 1% 苛性ソーダを 10 倍量加えて乳状物とし、その 0.1 ml を上記耐性培地に流し、37°C で培養した。

喀痰の耐性検査の場合には、4% 苛性ソーダを喀痰の約 5 倍量加えて攪拌し、その 0.1 ml を上記耐性培地に流し、37°C で培養した。判定はいずれの場合も培養 6 週目に行つた。菌の耐性度を表わすには、薬剤含有の培地に対照培地と同程度に集落の現われる場合に完全耐性とし、集落の現われ得る最大薬剤濃度を以てその耐性度とした。また対照培地より集落数の少ない場合には不完全耐性とし、集落の出現し得る最大薬剤濃度を以てその耐性度とした。

実験成績

検査した総計 136 部位の病巣中 48 部位は培養陰性であつた。これを病巣別にみると空洞 61 中 8、撒布巣 25 中 8、乾酪巣 41 中 32、その他の病巣 9 中 5 が培養陰性であつた。

培養陽性の 88 部位は肺切除 7 例及び結核屍 14 例より得られたもので、その耐性検査成績を各症例ごとに薬剤使用量及び喀痰内菌の耐性成績と共に第 1 表に示した。

表により明かなように、先づ、少数の症例においては(第 2 例, 第 4 例, 第 6 例, 第 7 例, 第 12 例, 第 16 例)病巣の性状と薬剤耐性の間にあまり明瞭な関係が見られなかつたが、多くの症例では、病巣の性状の異なるにつれ菌の耐性度に差異が見出された。特にこの傾向の明かに見られた症例は、第 13 例の左空洞と右中撒布巣の SM 耐性、第 14 例の左下乾酪巣と他の病巣の SM 耐性、左下空洞内容と左下乾酪巣及び右中撒布巣の INAH 耐性、第 17 例の左上空洞(B)と右中撒布巣の SM, PAS 及び INAH 耐性、第 18 例の空洞と撒布巣の SM 及び PAS 耐性、第 19 例の気管内膿様物と撒布巣の SM 耐性、第 21 例の右上空洞と他の病巣の INAH 耐性であつた。またどのような性状の病巣に高度でかつ多数の耐性菌が存在しているかを見

症 例	薬剤の使用 法及び 使用量	病巣の位置 及び性状	對 照	S M			P A S			I N A H		
				1r	10r	100r	1r	10r	100r	1r	10r	100r
18	M 90g P 600 (M 15 P 200 H 18)	左上空洞	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-
		左下撒布巣	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		右上空洞	+	+	7	-	+	+	-	-	-	-
		喀痰(1月)	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1	卅	+	-
19	M 60 P 1000 H 20 (M 35 P 1200)	気管内膿様物	卅	卅	卅	27	+	-	-	-	-	-
		右膿胸の膿	16.5	45	18	-	-	-	-	-	-	-
		左上撒布巣	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		喀痰(5月)	卅	卅	卅	+	卅	+	-	+	-	-
20	M 45 H 18 (M 70 P 2400)	左上空洞内容	卅	卅	卅	+	-	-	-	-	-	-
		同 壁	+	+	32	-	-	-	-	-	-	-
		左下空洞	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
		左下乾酪巣	卅	卅	+	-	-	-	-	-	-	-
		右上空洞内容	卅	卅	卅	+	-	-	-	-	-	-
		同 壁	卅	卅	+	-	-	-	-	-	-	-
		右中撒布巣	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
		右下撒布巣	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-
右下空洞	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-		
喀痰(6月)	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	卅	-	-		
21	M 40 P 2500 (M 105 P 3600 H 400 5)	左上空洞 A	卅	卅	卅	-	卅	-	-	-	-	-
		左上空洞 B	卅	卅	卅	-	卅	+	-	-	-	-
		左下空洞	卅	卅	卅	-	卅	卅	-	-	-	-
		右上空洞内容	卅	C	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
		同 壁	卅	卅	卅	+	卅	-	-	-	-	-
		右肺門淋 巴腺白強巣	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	C
		右中空洞	卅	卅	卅	-	卅	卅	-	-	-	-
		右下撒布巣	卅	卅	卅	-	卅	-	-	-	-	-
喀痰(2月)	卅	卅	卅	-	卅	卅	-	-	+	-		

- 1) 第7例まで 肺切除例，以下死亡例。
- 2) 薬剤使用法のMは SM，PはPAS，Hは INAH を示す。
- 3) 喀痰の項の () 内は，喀痰検査が病巣検査の以前に行われたので，両者の検査時期のずれを示す。
- 4) 卅：集落が増地全面に生え，かつ集落融合。卅：集落が増地全面に生え，各集落が融合せず。
卄：集落数 150 ~ 300 個。+：集落数 60 ~ 150 個。数字は集落数，Cは雑菌侵入を示す。

ると，空洞が圧倒的に高く，次で撒布巣，乾酪巣の順となる傾向が見られた。

次に病巣の性状が同一でその部位の異なるものについて薬剤耐性をしらべると，少数の症例では(第1例，第16例)病巣の部位と耐性度の間に明かな差が認められなかったが，多数の症例においては部位が異なるにつれ菌の耐性度に差異が見出された。特にこの傾向が明かに見られた症例は第10例の左右空洞の SM 耐性，第13例の左右空洞の

SM 耐性，第14例の右下空洞と他の空洞の PAS 耐性，左下空洞と他の空洞の INAH 耐性，第17例の左上空洞(B)と他の空洞の PAS 及び INAS 耐性，第21例の右上空洞と他の空洞の INAH 耐性であつた。

次に薬剤の使用法によつて病巣内の菌の耐性度がどのような現れ方をしたかをしらべたが，殆ど総べての症例が SM, PAS, 及び INAH の3者を使用しており，しかも使用法が不規則であつたため，明かな成績を得ることが出

来なかつた。併し注目されることは、SM を単独で使用したことのある症例のうち多数例（第8例，第9例，第13例，第16例，第19例，第20例，第21例）の病巣内菌，特に空洞内菌が $10 r/ml$ 以上の SM 完全耐性を示したことである。薬剤総使用量と病巣内耐性菌の関係については，本実験では PAS と INAH の耐性菌が極めて僅かにしか見出され得なかつたので省略し，SM についてのみ成績

第2表 SM 総使用量と病巣内結核菌 SM 耐性との関係

薬剤使用量	病巣				撒布巣				乾酪巣				
	完全	不完全	なし	計	完全	不完全	なし	計	完全	不完全	なし	計	
< 40 g			2	2								3	3
< 70	1	1	3	5			2	2					
< 100	7	5	9	21	1	3	4	8	1		2	3	
< 130	8	7	1	16	3	2	3	8		1	2	3	
130 <	8	1		9	1	1	1	3					
計	24	14	15	53	4	4	9	17	1	1	7	9	

* 耐性の判定基準は $10 r/ml$ とした。

をまとめた。第2表に明かなように，SM 総使用量が増すと従い，病巣内特に空洞内に耐性菌が増加する傾向のあることが判つた。

次に第1表で病巣内菌と喀痰内菌の耐性度を比較してみると，各症例共両者の検査時期が多少ずれている為，正確な比較は出来ないが，少数例（第2例，第8例，第11例，第17例，第20例）を除き，多数例では喀痰内菌の耐性度は大体において空洞内菌のそれと一致し，これは特に SM 耐性に明かに認められた。

総括並に考察

従来，同一個体における性状の異つた病巣内の結核菌の薬剤耐性に関しては，特に切除肺病巣の菌の SM 耐性に関し，多くの報告が為されているが，Stern¹⁾ Medlar²⁾ 伊藤³⁾ 島田⁴⁾ 須藤⁵⁾ 等は病巣の性状が異つても菌の SM 耐性に差異は認められず，また仮令あつたとしても極く僅かであるといつており，これに反し，Mc Dermott⁶⁾ 山本⁷⁾ 小酒井⁸⁾ 岡⁹⁾ 等は病巣の性状によつて SM 耐性に差異が認められたと述べている。

われわれの得た成績を見ると，少数例にては病巣の性状あるいはその存在部位によつて必ずしも菌の薬剤耐性に著差ありとはいえないが，大多数の例においては可成り明かな差異が認められた。

さて，病巣内結核菌の薬剤耐性獲得の機序について考

を進めて見よう。生体内にては菌の薬剤耐性は菌，薬剤，病巣組織の3者間の複雑な関係の上に成りつものと思われ，その要因について小酒井⁸⁾ は 1) その部位で菌が組織細胞の影響を受け難く，菌の増殖が盛であること，2) その部位が常にある程度の薬剤にひたされることを述べている。われわれの成績で病巣別に耐性菌の出現率ならびに耐性度を比較すると，空洞が一番高く，次で撒布巣，乾酪巣の順となる傾向が見られたが，この順位はわれわれの行つた別の実験¹⁰⁾ の病巣内の生菌数の成績に一致した。即ち病巣内の結核菌は空洞内で最も増殖が盛で，次で撒布巣，乾酪巣の順となる傾向が見られた。これ等のことから，前述の小酒井のいう如く，病巣内で結核菌の増殖が盛であることが耐性獲得の一要因であるといえる。併しわれわれは更に一步進めて，特に空洞内の菌に高度な耐性菌が多く見出されることは，単にそれが空洞における旺盛な菌の増殖に基くばかりでなく，Howrd¹¹⁾ のいう如く，空洞の菌の発育形式にも関係するのではないかと考える。即ち彼によれば，結核菌は空洞内でその液状の乾酪性物質をメチウムとして恰も液体深部培養におけるが如き Life cycle で増殖し，空洞内結核菌が特に SM 耐性を獲得し易いのは，この種のような cycle のある phase のものに SM が作用して mutation を起し，この結果 SM 耐性の mutant を生ずるのであるという。このような SM 耐性菌の発生メカニズムも一応可能性あるものといえよう。

次に薬剤使用法と病巣内耐性菌の関係であるが，今回実験した殆どの症例は SM, PAS 及び INAH の3者を用いており，しかも薬剤使用法が不規則であつたので，使用法により症例を分類して病巣内の菌の耐性度を比較出来なかつたが SM を単独で用いたことのある症例のうち多数例の病巣内，特に空洞内の菌が SM $10 r/ml$ 以上の完全耐性を示したことが注目される。この事は SM 単独使用例について，喀痰内菌の SM 耐性をしらべた日比野¹²⁾ Tucker¹³⁾ の実験成績と一致している。このことから，恐らくはこれ等の研究者達の分離した喀痰内の菌は，大部分が空洞から排出されたものと考えられる。

次に薬剤総使用量と病巣内菌の耐性の関係については，Stern 等¹⁾ は 258 例より得たる 834 部位の病巣につき検査し，SM 総使用量 200 g 以上では，分離した菌はすべて完全耐性を示したといつている。われわれの成績では，空洞内菌の SM 耐性度と SM 総使用量との間に明かに正比例的な相関を示し，SM 総使用量 130 g 以上では 9 部位の空洞内菌のうち 8 部位の菌が完全耐性を，1 部位の菌が不完全耐性を示した。撒布巣及び乾酪巣内の菌については，検査部位数が少なかつた点もあるが，SM 総使用量と病巣内菌の耐性度との間に明かな関係は認められなかつた。

次に同一患者の病巣内菌と喀痰内菌との耐性度の比較では、両者の検査した時期が多少ずれていた為、正確な比較は出来ないが、大体の傾向として、空洞内菌の耐性度と喀痰内菌のそれとはほぼ同様の成績であつた。このことは、喀痰内の結核菌の殆んど大部分が空洞に由来していると考えらるならば当然のことと思われる。

結 論

SM, PAS 及び INAH を使用した肺結核患者 34 例より得た 136 部位の肺病巣内結核菌について、上記薬剤の耐性検査を行い、病巣の性状あるいは位置と耐性菌出現の関係、使用薬剤と病巣内菌の耐性度との関係、及び病巣内菌と喀痰内菌の耐性度の比較を行い次の成績を得た。

- 1) 同一症例で病理学的性状の異なる病巣内結核菌、あるいは部位を異にする同一性状の病巣内菌の耐性度に可成りの差異を認めた。
- 2) 病巣別に中に含まれる耐性菌の出現率及び耐性度を比較すると、空洞が圧倒的に高く、次で撒布巣、乾酪巣の順となつた。
- 3) SM を単独で使用したことのある症例の空洞内結核菌は高度の SM 耐性を示した。
- 4) SM 総使用量と空洞内結核菌の SM 耐性度との

間に正比例的な相関が認められた。

- 5) 空洞内結核菌の耐性度と喀痰内結核菌のそれとは大体一致していた。

擧筆に際し御指導、御校閲を賜つた高橋教授ならびに近藤所長に満腔の謝意を表するとともに、研究に際し直接御指導を賜つた有馬助教授ならびに山本講師に深謝の意を表する。

文 献

- 1) Stern, etae : *Disease of the chest*. 25, 601, 1954.
- 2) Medlar, et al : *Am. Rev. Tuberc.* 63, 449, 1951.
- 3) 伊藤：結核, 28, 442, 1953.
- 4) 島田：医療, 8, 136, 1954.
- 5) 須藤, 他：結核診療, 8, 136, 1955.
- 6) Me Dermott, et al : *Ann. Int. Med.* 27, 769, 1947.
- 7) 山本, 他：結核の研究, 2, 310, 1954.
- 8) 小酒井：細菌の薬剤耐性, 1955. (医学書院)
- 9) 岡, 他：結核診療, 8, 127, 1955.
- 10) 望月, 他：結核の研究, 3, 1955 に発表予定.
- 11) Howard, et al : *Am. Rew. Tuberc.* 59, 391, 1949.
- 12) 日比野, 他：日本医事新報, No. 1477, 27.
- 13) Tucker : *Ann. Int. Med.* 39, 1045, 1953.