



Title	喀痰内結核菌薬劑耐性度の日日變動について
Author(s)	永山, 能為; NAGAYAMA, Yoshitame; 望月, 孝二 他
Description	
Citation	結核の研究, 5, 42-46
Issue Date	1956-11
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26607
Type	departmental bulletin paper
File Information	5_P42-46.pdf



喀痰内結核菌薬剤耐性度の日日變動について

永山能為 望月孝二
 武田光太郎 土井一彦
 藤田誠一 吉田保

(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)

(昭和31年8月31日受付)

緒 言

肺結核の化学療法は、薬剤耐性の点を考慮しながら行われなければならないことはいままでもない。

われわれは通常臨床的に、同一症例について3乃至4カ月の間隔で、1日のみの喀痰につき耐性検査を行い、その成績をもつて喀痰内結核菌の耐性度としている。

しかしてわれわれは、この3乃至4カ月の間隔で行われる耐性検査において、極く少数例ではあるが、同一個体から得られる菌の耐性度が著しく変動することを経験している。殊にはなほだしいのは、薬剤使用中にその薬剤に対する菌の耐性度が却つて低下したり、また薬剤投与を中止しているのに耐性度が却つて上昇したりする場合を経験している。また注意すべきことは、このような症例はそのほとんど全例が、レントゲン像にて2個以上の空洞を有する重症例に属していたことである。

この現象は種々なる理由に基づくのであろう。数カ月の間隔を置いて行われる耐性検査の際の手技上の差異、および使用した培養基の不同性も考慮しなければならないのであろう。併し第一に考えるべきことは、検査時を異にする時、その喀痰内の菌が実際に耐性度を異にする可能性である。

しかして従来、以上のような検査時を異にする際の喀痰内結核菌の耐性度の變動に関する研究、あるいはまた菌の一定した耐性度を測定するに要する検査の頻度に関する研究は極めて少いようである¹⁾²⁾。

この点を明らかにしておくことは臨床に重要であり、また各空洞内菌の耐性度の變動の状態を推定する上に興味ある問題であろう。

本報は2個以上の空洞を有する重症肺結核患者の喀痰について、連日薬剤耐性検査を行い、菌の耐性度の變動の

有無をしらべたものである。

検査症例および方法

2個以上の空洞を有し、かつSM、PASおよびINAHのうち1剤あるいはそれ以上に対し、喀痰内菌が 10^7 /ml完全耐性であることわかっている重症患者20例の喀痰について、連続10日間上記3薬剤の耐性検査を行った。これら全例はいずれも検査時化学療法(SM+PASまたはPAS+INAH)を行っていたので、薬剤が喀痰内に混入し菌の発育に影響を与え得ることをさけるため、検査の3日前より薬剤投与を中止した。喀痰は早朝喀出したものを試験に供した。

耐性培地は、小川1%酸性培地にSM、PASおよびINAHをそれぞれ培地1ml中1 γ 、10 γ および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 $\frac{1}{2}$ に減ずることを考慮し、予め所要量の3倍量を培地に加えて作製した。

耐性検査は、喀痰にその約5倍量の4%苛性ソーダを加え攪拌し、その0.1mlを上記耐性培地に流し、37°Cで培養した。判定は培養6週目におこなった。菌の耐性度を表わすには、薬剤含有培地の各薬剤濃度ごとについて集落の有無をしらべ、集落の出現しない場合を感性、出現した場合をその濃度に耐性とし、かつその集落数が対照培地と同じ程度のものでそれよりも少いものに分け、それぞれ完全耐性および不完全耐性として表わした。

なお、今回の検査において、検査技術の諸因子が成績に影響を与えることを可及的にさけるため、同一人が同時に作製した培地を用いて培養しかつ判定した。

検査成績

SM、PASおよびINAHの耐性成績をそれぞれ表1、

第1表 SM 耐性 10日連続検査成績

患者 番号	耐性 薬剤 総使用量	1 r/ml				10 r/ml				100 r/ml			
		感性	不完	完全	判定 不能	感性	不完	完全	判定 不能	感性	不完	完全	判定 不能
1	110g			10			10				1	9	
2	110			10		1	9			3	6	1	
3	110	3	6	1		3	6	1		4	5	1	
4	140	1	6	3		1	9			2	8		
5	120		1	9		1	6	3		2	8		
6	130		2	6		10				9			1
7	105		1	9			2	8			2	8	
8	210		3	7		1	7	2		10			
9	98			10			2	8			2	8	
10	104			10				10				10	
11	52	1	8	1		6	2	2		9		1	
12	120			9	1	6	2	2		10			
13	130	2	3	5		10				10			
14	160	2		8		3	4	2	1	8	1	1	
15	130			10			1	9		3	3	4	
16	75	4	4	1	1	9		1		9	1		
17	70	1		7	2	8		1	1	9			1
18	86	1		8	1	5		4	1	9			1
19	35	2		8		2		8		8	2		
20	75			10				10		1	1	8	

第2表 PAS 耐性 10日間連続検査成績

患者 番号	耐性 薬剤 総使用量	1 r/ml				10 r/ml				100 r/ml			
		感性	不完	完全	判定 不能	感性	不完	完全	判定 不能	感性	不完	完全	判定 不能
1	6100g	1	3	6		6	2	2		10			
2	6000	1		9		2	3	4	1	8	1	1	
3	5200	2	5	2	1	5	4	1		10			
4	7000	1	3	6		4	5	1		10			
5	5400		2	7	1	2	3	5		9	1		
6	7600	2	2	6		4	3	3		10			
7	7800	1	6	3		1	5	4		8	2		
8	7400	1	2	7		2	5	3		10			
9	5800		2	8		3	3	4		9	1		
10	5000			10		5	4	1		10			
11	1800	3	5	2		9		1		10			
12	8100			9	1			10		9	1		
13	8100			10		3	2	5		10			
14	6000			9	1	1	7	2		10			

患者番号	薬剤総用量	耐性				10 r/ml				100 r/ml			
		感性	不完	完全	判定不能	感性	不完	完全	判定不能	感性	不完	完全	判定不能
15	8000g		1	9		2		8		8	2		
16	9000		1	9				10		10			
17	6100			7	3	5	2	2	1	8			2
18	6400	6		2	2	8		1	1	9			1
19	7800			10		5	3	1	1	10			
20	6000			10			2	8		7	3		

表2および表4に示す。これらの表は10日の喀痰内菌の1 r/ml, 10 r/ml および 1000 r/ml の各薬剤濃度に対し、感性を示した日、不完全耐性を示した日、および完全耐性を示した日数を、各症例ごとにその薬剤総用量と共に示したものである。

これらの表のうちSMおよびPASの耐性成績(表1および表2)を見ると、大多数の症例の喀痰内菌の各薬剤濃度に対する耐性度が、検査日よりかなり異なっていることがわかる。特に、われわれが臨床的に薬剤耐性の有無を判定する基準としている10 r/mlの濃度の成績をくわしく見ると、10日間の耐性度が同一であつたのは、SMでは第1例、第6例、第10例、第13例および第20例の5例(20%)、PASでは第12例および第16例の2例(10%)のみであつた。また、検査日より著しい耐性度の差を示した例、すなわち10 r/mlに感性と完全耐性の日があつた例は、SMでは第3例、第5例、第8例、第11例、第12例、第14例、第16例、第17例、第18例および第19例の10例(50%)、PASでは第12例、第16例および第例以外の17例(85%)であつた。また、第3例、第7例、第9例、第11例、第18例および第19例においては、対照培地の集落数が他の検査日のそれに較べ著しく劣つていた日があり、この時の成績は対照培地に集落数の多い時の成績に較べいずれの例もSMおよびPASに対する耐性度は低下していた。すなわち完全耐性を示す例数が減少し感性または不完全耐性を示すものが増加する傾向が見られた。

次に薬剤総用量と耐性成績の関係を見ると、第11例以外のほとんど全例は、いずれもSM、PASおよびINAHを複雑にしかも大量使用した例であつたため、多くの例にSMおよびPASに10 r/ml完全耐性を示した日が見出された。併し第6例および第13例では、いずれもSM 130g使用したにも拘らず、10日間の成績がすべてSM 10 r/ml感性を示したことが注目される。

次に、SMおよびPASに対し、今回の検査で1日以

上10 r/ml完全耐性を示したものをそれぞれSMおよびPAS完全耐性例とし、これらの例について、各検査日における完全耐性を示した例数をしらべて表3に示した。表によると、1日のみの検査では完全耐性例のうち、SMでは47.1%より76.4%平均52.4%、PASでは20%より

第3表 検査日別による完全耐性者出現数および出現率

	S M			P A S		
	例数	耐性者数	%	例数	耐性者数	%
第1日	17	9	52.9	20	9	45.0
第2日	17	8	47.1	20	6	30.0
第3日	17	8	47.1	20	7	35.0
第4日	17	9	52.9	20	4	20.0
第5日	17	9	52.9	20	4	20.0
第6日	17	8	47.1	20	7	35.0
第7日	17	9	52.9	20	9	45.0
第8日	17	8	47.1	20	11	55.0
第9日	17	13	76.4	20	10	50.0
第10日	17	9	52.9	20	9	45.0
計	170	89	52.4	200	76	38.0

55%平均38%が完全耐性と認知されたことがわかる。また表によると、各検査日の耐性例数は大体平均しており、特に第1日および第2日の例数が他の日のそれに較べ著しい差の見られなかつたことは、耐性検査3日前よりの化学薬剤使用中止により、それら薬剤が喀痰内菌の発育にほとんど影響を与えなかつたことを示すものと思う。

次にINAHの耐性成績は表4の如く、10 r/ml以上に完全耐性を示した例は全く見出されなかつた。1 r/mlの成績を見ると、SMおよびPASの場合の如く、耐性度が検査日よりかなり異つていた例が多いことがわかる。またINAH総用量と耐性成績の間にあまり明らかな関係は認められなかつた。

第4表 I NAH 耐性10日間連続検査成績

患者 番号	耐 性 薬 劑 総 使 用 量	1 τ /ml				10 τ /ml				100 τ /ml			
		感 性	不 完	完 全	判 定 不 能	感 性	不 完	完 全	判 定 不 能	感 性	不 完	完 全	判 定 不 能
1	73g	3	5	2		5	5			7	3		
2	60		7	3			10			10			
3	60	6	4			9			1	10			
4	31	5	1	4		10				10			
5	30	5	5			10				10			
6	35	5	3	1	1	9	1			10			
7	32	8		2		10				10			
8	28	6	2	2		10				10			
9	20	6		4		10				10			
10	33	10				10				10			
11	0	10				10				10			
12	53		9		1		10			9			1
13	52	10				10				10			
14	26	10				10				10			
15	65	4	6			7	3			9	1		
16	50	10				9			1	10			
17	40	5			5	6			4	9			1
18	43	8	1		1	8	1		1	9			1
19	27	10				10				9			1
20	50	8	2			10				9			1

総括ならびに考察

本検査は、実験成績に影響を与え得る検査技術の側の諸因子を可及的に除いて行われたので、現れた耐性成績の差異は一応略痰側の側の諸因子のみが関係しているものと考えても差支えないと思う。

この略痰側の因子は次の3つに分けて考えることができる。

第1は、1つの病巣に含まれる感性菌と耐性菌との比率の変動ということである。すなわち、同一病巣内に感性菌と種々なる耐性度の耐性菌が混在している場合、それらの菌の比率が多少とも絶えず変動することが当然考えられる。この変動が激しい場合には、略痰内菌が1個の空洞より由来していても、あるいはほぼ同じ耐性度の菌を有する2個以上の空洞より由来しても、耐性検査成績に変動の見出される可能性があるものと思われる。併し、このような場合には著しい差異となつて現れることはなく、極く少数の耐性菌が出現したり消失したりする程度に止まるものと考えて良いであろう。

第2は、培地に接種する際、接種材料に含まれる生菌

数の多少により耐性成績に変動が見られるという事実である。佐藤³⁾によれば、対照培地に無数の集落が見られるような0.1 mg程度の菌を含む材料を接種する場合、その中に10%以上耐性菌の存在するものは耐性培地上完全耐性と判定し得る集落が出現するといひ、Herrmann⁴⁾は接種材料に50%以上耐性菌が混入していると完全耐性と判定されるといつている。また小川⁵⁾も菌の薬剤耐性の定量的分布の研究から、特にPASの場合には、接種菌量の多少により見かけの耐性の程度が動揺し易いと述べている。本実験にて、対照培地に集落数の多い日はSMあるいはFASに10 τ /ml完全耐性を示し、対照培地に集落数が少ない日には不完全耐性と判定された例の見られたのも、おそらく上に述べたような事実に基づくものであろう。

最後に、同一症例にて部位を異にする空洞から、それぞれ耐性度の異なる菌が排出されるという事実を考慮に入れなければならない。近来、同一個体における性状の異つた病巣内、あるいは部位を異にした同一性状の病巣内の菌の薬剤耐性度に差異のあることが指摘されている^{6)~10)}。われわれも以前にこのことを追試確認し¹¹⁾、特に同一個体における部位を異にする空洞内菌の薬剤耐性度が著しく異なる場

合のかなりあることを指摘した。本実験においても、同一症例にて検査日より、 $10^7/ml$ にある時は感性の成績を、ある時は完全耐性の成績を得た例が少なく、このようなことは SM では 50%、PAS では 85% 見出されたのであるが、この成績は上記病巣の耐性成績ときわめて密接な関係があるものと思われる。

本実験にて、耐性成績に著しい差異が見出された例がかなり多かつたことは、われわれが現在臨床的におこなっている数カ月に 1 回のみ略痰耐性検査では、特に多数の空洞を有する症例については、極めて不十分かつ不確実で、耐性者を見逃したり、または確実に耐性度を把握できない場合が多分にあることを想像せしめる。

しからば、患者の耐性を適確に認知し得るためには何回位検査すれば良いかが問題となる。もちろん、検査回数が多いほど耐性を見出す率は増すが、手数の点、費用の点、あるいは検査時患者の薬剤使用を中止しなければならない等の点より、臨床的に頻回検査することは不可能である。本実験にて、1 日の検査で完全耐性者をそれと認知し得た率は、SM では平均約 52%、PAS では平均 38% であつたことより、大体連続 3 回検査すれば、患者の耐性度を適確に認知し得、また耐性者を見逃すことがないのではないかと考えられる。しかし、われわれは以上の成績から、連続して患者の薬剤耐性をしらべる場合、1 乃至 2 週または 1 カ月に 1 度しらべるよりも、3 乃至 4 週または場合によっては 3 乃至 4 カ月の間隔で連続 3 日間しらべて、その折得られた最高の耐性度をもつてその患者の耐性とすれば、大体大過なく耐性の消長を把握できると思うが、この点は更に検討する予定である。

結 論

2 個以上の空洞を有し、略痰内菌が SM、PAS および INAH のうち 1 剤あるいはそれ以上に $10^7/ml$ 完全耐性を示した重症肺結核患者 20 例について、連続 10 日間上

記 3 薬剤の略痰耐性検査を行い次の成績を得た。

1) 同一症例において全検査日の耐性成績が同一であつた例は極めて少数であつた。大多数の例では、いずれも成績に変動が見出され、特に $10^7/ml$ の薬剤濃度に対する耐性成績に著しい差異があつたのは、SM では 10 例 (50%)、PAS では 17 例 (85%) であつた。

2) 対照培地に現れる集落数が極めて少い日の耐性成績は、対照培地に集落数の多かつた日のそれに較べ不完全耐性を示すことの多い傾向が認められた。

3) $10^7/ml$ の薬剤濃度に完全耐性を示した日が 1 日以上あつた例を完全耐性例とし、これらの例について、1 日の検査で完全耐性と認知され得る率を見ると、SM では約 52%、PAS では 38% であつた。このことから、多数の空洞を有する症例の臨床的耐性検査は連続 3 回位おこなつてみないと、確実な耐性度を知り得ないおそれがある。

擧筆に際し、御指導および御校閲を賜つた高橋教授、近藤所長ならびに有馬助教授に満腔の謝意を表する。

主 要 文 献

- 1) Zebrowski, et al : Beitr. Klin. Tub., 113, 269, 1955.
- 2) Johnston, et al : Am. Rev. Tub., 70, 422, 1954.
- 3) 佐藤 : 結核, 30, 119, 1955.
- 4) Harrmann, et al : Beitr. Klin. Tub. 107, 432, 1952.
- 5) 小川 : 最新医学, 9, 2, 1954.
- 6) Johnson, et al : Dis. of Chest : 23, 684, 1953.
- 7) McDermott, et al : Ann. Int. Med. 27, 769, 1947.
- 8) 山本, 他 : 結核の研究, 2, 310, 1954.
- 9) 小酒井 : 細菌の薬剤耐性, 1955. (医学書院)
- 10) 岡, 他 : 結核診療, 8, 127, 1955.
- 11) 永山, 他 : 結核の研究, 3, 17, 1955.