

# 尿の総合的抗菌力測定 of 臨床的価値について

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (前主任：柿下正道名誉教授)  
(主任：西東利男教授)

稲 坂 暢

(受付：昭和41年12月2日)

「結核医療の基準」, 「結核の治療指針」の改正にともないいわゆる一次抗結核剤であるSM, PAS, INH 以外の数多くの抗結核剤も順次臨床に使用し得るようになったことは結核治療の面からだけ考えても喜ぶべき事である。

しかし今日早期に発見された肺結核は SM, PAS, INH の3者併用でその大部分は6カ月ないし12カ月以内に排菌を停止せしめ治癒に導くことが出来るが、結核治療医の最も困難としているのは老人性結核あるいは難治性重症患者で外科的療法の適応もなく、しかも基準の化学療法的一般方針に示されている一次剤に対する耐性菌を排出している場合の二次剤の選び方である。勿論二次剤は一次剤に比し副作用は強

く、KM を除いては抗菌力も弱いのでその効果判定の点については充分注意すべきことは申すまでもない。私らは一次剤で治療した後の耐性検査の結果未だ感性を保持している薬剤があればそれを主体として二次剤を配して2者あるいは3者併用療法を行ない、一次剤に全部耐性を示す場合に二次剤の3者を併用する事にしているが、この場合使用中の併用療法が有効に作用しているかどうかを知る方法として血中の抗菌力を測定する事が望ましいが、結核患者は採血を嫌う者が多いので、患者自己の菌を用いて尿の総合抗菌力を測定して併用療法の効果判定に資せんとして実験を行ったのでその成績について報告する。

## 実験方法

患者に早朝空腹時に一日分の抗結核剤を与え(注射薬は内服薬の1時間後に与える)内服後3時間半ないし4時間目に採尿し、ただちに100°C, 15分間滅菌し(熱によって抗菌力減弱のおそれのある薬剤を使用した場合は、ザイツ濾過法によった) Dubos 培地で尿

を5倍より1万倍まで希釈し、あらかじめ Dubos 培地に培養を2~3回くり返した患者菌を0.1ml中4×10<sup>4</sup>個程度に希釈して、その一滴宛を接種し、3週間培養後成績を判定した。なお対照として同様に H<sub>37</sub> RV 株を培養して比較した。

## 実験成績

第1表は多数の実験の内9例を示したものであるが、小川、寺田、小石原等の尿は H<sub>37</sub> RV 株の発育を1,000倍に希釈しても阻止するのに自己の菌は5~10倍希釈尿でも対照と同様に発育しその効果は期待出来ない。

次いで各薬剤に対する耐性度を厚生省の基準によって測定するに小川株は SM, PAS, INH, KM に対し寺田株は SM, INH, KM, CS に対し、小石原株は SM, INH, KM, CS に対

しそれぞれ耐性を示した。耐性を示さない組合せの薬剤を使用した場合尿の総合抗菌力は H<sub>37</sub> RV におけるよりは弱いものもあるが(森、宮本)かなり強い抗菌力を示した。

各症例はいずれも学会病型分類のⅠあるいはⅡ型で学研分類のBあるいはF型で空洞を有し、検査時までの治療は次のごとくであった。

(第2表参照) 小川は昭和37年10月に入院し (SM+PAS+INH) 4回 → (PAS+INH) 2

回→(KM+INH+SF) 2回の化学療法を行ったが排菌停止せず, 胸成術を行った症例である。

寺田は昭和25年より32年まで入院加療, 昭和39年8月再発入院し, (SM+PAS+INH) 2回→(KM+PAS+INH)→(KM+INH+CS)の治療中の患者である。長野は昭和38年発病し1カ年の入院治療で略治と判定されたが再発して40年8月再入院した。当時SM, INHに耐性を示したので(KM+PAS+INH)の治療中で尿の抗菌力はH<sub>37</sub>RVに対するよりわずかに弱い。自己の菌を強く阻止し現在排菌なく, 経過も良好である。宮本は昭和36年に発病し37年9月入院した。当時菌はSMに耐性を示したのでKM, INH, CS, PZA等交互に組合せ7回の予防法による治療を終り現在(KM+TH+CS)2回目の治療中である。白尾谷は昭和38年に発病し40年4月入院した。当時すでにSM, PAS, INHに耐性を示したので(KM+TH+CS)3回目の治療中である。谷川は昭和36年に発病し, 2カ月加療したまま放置していたが40年8月命令入院した者で当時INHに耐性であったので(SM+PAS+TH)の治療中で強い抗菌力を示している。森は昭和38年8月入院(SM+PAS+INH)2回→(SM+INH+SF)→(KM+INH+SF)→(INH+CS)→現在(KM+CS)加療中である。小石原は昭和37年3月入院以来(SM+PAS+INH)2回→(SM+INH+SF)→(KM+INH+SF)→(KM+TH+CS)2回→現在(INH+PAS)加療中である。平松は

昭和38年肺結核の診断を受け外来で不完全な治療を受けていたが昭和40年11月入院当時PAS, INHに耐性であったが(SM+PAS+INH)3者療法中で尿は強い抗菌力を示している。

次に小川, 寺田, 森の3名について感性を示した薬剤のみの組合せで尿の総合抗菌力を測定したところ, 森, 寺田においては予期した成績が得られたが, 小川ではTH, CSの使用量の少ないためかH<sub>37</sub>RVを5倍希釈で阻止したが自己の菌に対しては阻止能は認められなかった。(第3表参照)

先に小林栄二<sup>2)</sup>, 野崎昭雄<sup>3)</sup>はINH耐性菌に対しTH単独よりもINHとTHの併用が管内実験動物実験ともにより効果的であることを報告した。私らは平松, 山下, 谷川の3株を使用し管内実験を行ったところTHを1μgm/mlに混ざるとINHの抗菌力を50倍以上に高め5μgm/mlに加えればINH感性菌に対すると同程度の抗菌力を示すことを認めた。(第4表参照)そこで3人に対し「TH 0.5」「INH 0.3」「TH 0.5 + INH 0.3」を1週間々隔で与え尿の抗菌力をH<sub>37</sub>RVを対照として実験したところ山下においては明らかでなかったが, 谷川, 平松においては併用効果が認められた。(第5表参照)以上のことからINH耐性菌排出者にはTHとINHを併用することが望ましいと考えているがなお症例を増し投与量を増加して追及する考えである。

## 結

今日結核の化学療法は2剤あるいは3剤を併用するのが通例となっているがそれらの総合的な抗菌力を知ることは最も大切である。ことにINH耐菌性に対しINHとTHの併用により強力な抗菌力を示す場合もあるので, 耐性菌に対する他剤との併用については今後更に研究を進める必要があると考える。なお副作用を考慮

## び

の上二次剤の使用量についても検討すべきものとする。以上の観点から安易に材料の得られる点において尿の総合抗菌力を測定することも意義ある一臨床検査法と考え報告した次第である。

本論文は元主任柿下正道名誉教授の指導によるもので感謝致します。

## 文

- 1) 河盛勇造: 治療, 48, 203, 1966.
- 2) 小林栄二: 結核, 39, 298, 1964.

## 献

- 3) 野崎昭雄: 結核, 39, 217, 1964.

第1表 尿の総合抗菌力と菌の耐性関係

患 者	使 用 薬 剤	菌 株	尿 希 釈 培 数								耐 性 度					
			五	一〇	五〇	一〇〇	五〇〇	一、〇〇〇	五、〇〇〇	一〇、〇〇〇	S M	P A M	I N H	K M	C S	T H
小 川	K M INH S F	RV 自	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	卅 卅	卅 卅	卅	卅	卅	卅	(—)	(—)
寺 田	K M INH C S	RV 自	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	卅 卅	卅 卅	卅	(—)	卅	卅	卅	(—)
長 野	K M PAS INH	RV 自	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— 卅	卅 卅	卅	(—)	卅	(—)	卅	(—)
宮 本	K M C S T H	RV 自	— —	— —	— —	— 卅	— 卅	— 卅	卅 卅	卅 卅	卅	(—)	卅	+	卅	(—)
白尾谷	K M C S T H	RV 目	— —	— —	— —	— 卅	— 卅	— 卅	卅 卅	卅 卅	卅	卅	卅	卅	(—)	卅
谷 川	K M PAS T H	RV 自	— —	— —	— —	— —	— —	— —	卅 卅	卅 卅	(—)	(—)	卅	(—)	(—)	(—)
森	K M C S	RV 自	— —	— —	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	卅 卅	卅 卅	卅	(—)	(—)	+	卅	(—)
小石原	INH PAS	RV 自	— —	— +	— 卅	— 卅	— 卅	— 卅	卅 卅	卅 卅	卅	(—)	卅	+	卅	(—)
平 松	S M PAS INH	RV 自	— —	— —	— —	— —	— —	— —	卅 卅	卅 卅	(—)	卅	卅	(—)	(—)	(—)

第2表 入院以後検尿迄の化学療法

小 川	(KM+PAS+INH) 4回→(PAS+INH) 2回→(KM+INH+SF) 2回
寺 田	(SM+PAS+INH) 2回→(KM+PAS+INH)→(KM+INH+CS)
長 野	(KM+PAS+INH)
宮 本	(KM+PAS+INH) 2回→(INH+PZA) 2回→(KM+INH+CS)→ (KM+TH+CS) 2回
白尾谷	(KM+TH+CS) 3回
谷 川	(SM+PAS+TH)
森	(SM+PAS+INH) 2回→(SM+INH+SF)→(KM+INH+SF)→ (KM+CS) 2回
小石原	(KM+PAS+INH) 2回→(SM+INH+SF)→(SM+INH+SF)→ (KM+TH+CS) 2回→(INH+PAS)
平 松	(SM+PAS+INH)



第5表 INH 耐性菌排出患者に対する TH, INH 投与後尿の総合抗菌力

内服薬 (gm)	患 者		菌 株	尿 希 釈 倍 数						対 照	菌 株	尿 希 釈 倍 数							
									一、									一、	五、
				五	一〇	五〇	一〇〇	五〇〇	〇〇〇			五	一〇	五〇	一〇〇	五〇〇	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇
TH (0.5)	山 谷 平	下 川 松	自 己 菌	—	—	++	++	++	++	++	H <sub>37</sub> RV	—	—	++	++	++	++	++	++
				—	—	++	++	++	++	++		++	++	++	++	++	++	++	
				—	—	++	++	++	++	++		++	++	++	++	++	++	++	
INH (0.3)	山 谷 平	下 川 松	"	—	—	++	++	++	++	++	"	—	—	—	—	—	—	++	
				—	—	—	++	++	++	++		++	++	++	++	++	++	++	
				—	—	—	++	++	++	++		++	++	++	++	++	++	++	
TH (0.5) + INH (0.3)	山 谷 平	下 川 松	"	—	—	++	++	++	++	++	"	—	—	—	—	—	—	++	
				—	—	—	—	++	++	++		++	++	++	++	++	++	++	
				—	—	—	—	—	++	++		++	—	—	—	—	—	++	