

切除肺結核病巣の細菌学的並に 病理学的研究

第 2 報

切除肺病巣内結核菌の薬剤耐性について

金沢大学結核研究所診療部（主任：卜部美代志教授）

出 口 国 夫

（受付：昭和31年9月30日）

緒 言

結核の化学療法剤は肺結核の治療に卓越した効果をもたらしたが、一方慢性肺結核に於ては結核菌の薬剤耐性獲得現象のためにその治療効果の減弱をきたす場合が屢々存在する。従つて結核化学療法の際には結核菌の薬剤耐性検査は不可欠の手段となつてきている。

先に著者¹⁾は切除肺病巣について細菌学的検索と同時に病理学的検索を併行して病巣内結核菌の生死の問題を検討した成績を報告した。

今回はこれら病巣内結核菌の薬剤耐性を検索したのでその成績を報告する。

検索材料及び検索方法

金沢大学結核研究所診療部に於て手術によつて得た切除肺226病巣の中、培養成績陽性の120病巣内の結核菌について薬剤耐性検査を行つた。耐性検査培地は岡片倉培地或は1% KH_2PO_4 （小川）培地を用い、培地の薬剤含有濃度は Streptomycin (SM), P-Aminosalicyclic acid (PAS), o-Aminophenol (OM) では夫々1, 10, 100 γ /ml, Isonicotinic acid hydrazide (INH) では0.1, 1, 10, 100 γ /ml 宛とした。成績判定は4週後に

行い、1 γ /ml の SM, PAS, OM, 0.1 γ /ml の INH 含有培地に於て対照と比較して結核菌の発育を認めないものを感受性とした。又、10 γ /ml の SM, PAS, OM, 1 γ /ml の INH 含有培地に於て対照と同程度に発育せるものを完全耐性とした。1 γ /ml 及び 10 γ /ml の SM, PAS, OM, 0.1 γ /ml 及び 1 γ /ml の INH 含有培地に於て夫々菌の発育を認めるが対照と比較して発育せる菌数の少いものを不完全耐性とした。

成 績

1) 各薬剤に対する耐性菌の出現頻度。

空洞病巣80, 非空洞病巣40, 計120病巣についての耐性検索成績は第1表に示す如くである。即ち、SM 耐性菌は49病巣(40%)、PAS 耐性菌は17病巣(14%)、INH 耐性菌は19病巣(16%)に検出した。之に反して OM 耐性菌は如何なる病巣からも全く検出不能であつた。以上の耐性菌の出現を空洞病巣と非空洞病巣に分けて検討すると、空洞病巣

には非空洞病巣に比して各薬剤共耐性菌の出現頻度は非常に大である。臨床的にX線上空洞を認める患者には、喀痰中に耐性菌が出現し易い点より考へて、病巣内結核菌の場合にも空洞には耐性菌が多く発見されるのは当然であろう。又空洞病巣に於ては SM 耐性と同時に PAS 或は INH 耐性をも獲得せる結核菌が発見される場合があつた。

2) 各薬剤の使用量と耐性菌発現との関係につ

いて。

SM 使用量と耐性菌発現との関係は第2表に示す如く、使用量に略々比例して耐性菌は増加している。SM 71gm 以上使用した場合には過半数が耐性菌を発現する。PAS 及びINHの場合も略々同様使用量の増大と共に耐性菌発現は増大の傾向にある。(第3表及び第4表)。しかし、PAS耐性菌はSM, INHに比較して耐性菌発現は比較的少く、4,000gm 以上使用例に於ても9例中3例に発現したに過ぎない。

各薬剤を大量使用しても病巣内結核菌が尚感受性の状態に止る場合は何れも非空洞病巣にみられることが多く、空洞病巣では殆んど大部分が大量使用により耐性菌を発現した。この所見は臨床的に喀痰中結核菌の耐性発現に於ける事実と合致するものである。

3) 併用療法と耐性菌発現との関係について。

著者の症例では一貫した併用化学療法をうけた例は比較的少く、何れも種々の方法による化学療法をうけていたため、併用療法の効果は明らかには出来なかつた。しかし肺切除術前に SM+PAS 併用療法, PAS+INH 併用療法, SM+PAS+INH 併用療法等比較的長期間継続して受けた症例では、各薬剤は大量なるにも拘らず耐性菌発現は少い傾向を有した。

考

臨床的に喀痰中結核菌の薬剤耐性獲得には空洞の有無、薬剤の使用量、使用期間等が大きな因子であることは既に認められている事実である。特に空洞の有無が大きな因子であることはSM使用初期の時代からすでに報告されている。²⁾³⁾⁴⁾

喀痰中の結核菌の耐性検索に続いて、直接肺病巣から結核菌を分離してその耐性を検索する試みがなされ、Medlar⁵⁾、Johnson⁶⁾は剖検例について病巣菌の耐性検索を行つている。更に切除肺病巣に於ける結核菌の耐性については多

4) 同一症例の異なる病巣の耐性度の差異。

同一症例の2病巣以上についての耐性検査成績は第5表に示した。即ち23症例の51病巣について各病巣間に耐性度の差異があるか否かを比較検討した。その結果、明らかに耐性度の差異を認める10症例を得た。これらの症例に於ては何れも空洞には耐性菌を証明するが、一方被包乾酪巣或は細葉性結節性病巣には耐性菌を認めず、病巣の性状によつて耐性菌の発現は大きな影響を与えられるものであることを示している。

5) 喀痰中結核菌が培養陰性の症例の病巣内結核菌の耐性。

従来、喀痰中結核菌が陰性化する症例については、更に化学療法を継続した場合、結核菌の耐性獲得は如何なる状態かは全く不明であつた。術前数ヶ月間喀痰或は胃液の培養陰性で、且つ病巣内より結核菌を培養し得た症例は8例であつた。これらの8例の病巣は何れも濃縮空洞或は被包乾酪巣であつて、病巣内結核菌は各薬剤に対して感受性を有し、耐性を示した症例は8例の中1例にすぎない。即ち、喀痰中結核菌が陰性化せる場合には、薬剤使用量、使用方法等に関係なく、耐性菌発現は極めて稀であることを示すものである。

接

数の報告に接する。^{7)~20)} これらの報告に於ても空洞の有無は耐性菌発現の大きな因子である点については全く一致している。

著者の検索症例に於ても空洞病巣は非空洞病巣に比較して耐性菌の発現頻度は極めて高い点ではこれらの報告に一致している。

次に同一症例の病巣間に薬剤耐性の差異があるか否かについては研究者により異つた成績が得られている。即ち Stern & Goldman²⁰⁾ は同一症例に於て空洞、乾酪巣の如何を問わず、喀痰胃液等と同様に全く同一のSM耐性度を示

したと報告し、Lemberger¹⁰⁾ も同様に病巣間に耐性の差異は認められなかつたと報告した。何れもその理由として、全身的投与の場合には各病巣に薬剤が均等にゆきわたるためであろうと考察している。その他、病巣間に耐性の差異が認められなかつたとの報告は伊藤¹⁹⁾須藤等¹⁶⁾も行っている。しかし、Pfitze & Pyle²²⁾, Medlar⁶⁾, Johnson⁵⁾, 岡¹⁷⁾, Stewart²⁵⁾ 等は肺病巣間に耐性の差異があつたと報告している。山本²³⁾ は SM 全身的投与と同時に淋巴腺に SM を注入した症例で淋巴腺と喀痰中結核菌の間に SM 耐性の著明な差異のあつた 1 例を報告している。Lemberger¹⁰⁾ は全身的投与の場合には病巣間に耐性の差異はないが、空洞注入を行つた例ではその空洞からは耐性菌を発見するが他の病巣からは耐性菌が得られなかつたと報告している。著者の症例に於ては同一症例の

結 論

切除肺病巣 120 の結核菌について SM, PAS, INH, OM 耐性を検索した結果次の成績を得た。

- (1) 空洞病巣に於ては耐性菌発現頻度は大であるが、非空洞病巣に於ては耐性菌の発現は少い。

文

1) 出口國夫：金大結研年報，13(下)，63，1955。
 2) Wolinsky, E., et al. : Am. Rev. Tuberc., 58, 335, 1948. 3) Howard, W. L., et al. : Ibid., 59, 301, 1949. 4) Howlett, K. S., Jr., et al. : Ibid., 59, 402, 1949.
 5) Medlar, E. M., et al. : Ibid., 63, 449, 1951. 6) Johnson, B. H., et al. : Dis. of Chest, 23, 686, 1953. 7) Medlar, E. M., et al. : Am. Rev. Tuberc., 66, 36, 1952.
 8) Beck, F., & Yegian, D. : Ibid., 66, 44, 1952. 9) Larson, F. C., et al. : Transactions of the 12th conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, Navy, Feb. 1953, P. 213. 10) Lemberger, A. : Tbk. Arzt, 9, 200, 1955. 11) Falk,

肺病巣間には全く等しい耐性を示すものもあるが、一般に空洞と被包乾酪巣間には耐性度の差異を認めるものが多かつた。

結核菌の SM 耐性獲得の機序として、小酒井²¹⁾はその部位で菌の増殖が盛んであることと、その部位が常にある程度の SM によりひたされていることが必要であるとしている。さきに述べた空洞病巣には一般に耐性菌が発現し易く、非空洞病巣には耐性菌出現は少いことから考えて、たとえ同一症例に於ても病巣間に耐性の差異があるのは当然であろう。

OM 治療肺結核患者の喀痰中結核菌について高野²⁴⁾ は OM 耐性菌は認められなかつたと報告している。今回著者の行つた病巣内結核菌についての検索成績でも、OM 耐性結核菌は全く認めなかつた。

論

- (2) 喀痰中結核菌が陰性化せる症例の病巣には耐性菌の発現は少い傾向を有する。
- (3) OM 耐性菌は全く発見しなかつた。
- (4) 同一症例に於て 2 病巣間には耐性の全く等しいものもあるが、病巣の性状によつて耐性の異なる場合が多い。

献

A., et al. : Am. Rev. Tuberc., 70, 689, 1954.
 12) 芳賀敏彦：日結，12，652，1953. 13) 赤倉一郎，他：日結，13，867，1954. 14) 沢崎博次：日結，14，574，1955. 15) 宮本泰：結核診療，8，187，1955. 16) 須藤健治，他：結核診療，8，163，1955. 17) 岡捨己，他：結核診療，8，127，1955. 18) 菊池一郎：胸部外科，8，610，1955. 19) 伊藤忠雄：結核診療，8，206，1955. 20) Stern, E. W., & Goldman, A. : Dis. of Chest, 25, 601, 1954. 21) 小酒井望：結核，26，279，1951. 22) Pfitze, K. H., & Pyle, M. M., : J. A. M. A., 139, 634, 1949. 23) 山本四郎：日結，12，50，1953. 24) 高野徹雄：金大結研年報，13(上)，19，1955. 25) Stewart,

S. H. : Am. Rev. Tuberc., 69, 641, 1954.

第 1 表

病巣に於ける各種抗結核剤耐性菌の出現頻度

耐性 病巣	S M 耐性		PAS 耐性		INH 耐性		O M 耐性	
	不完全	完全	不完全	完全	不完全	完全	不完全	完全
空洞 80	20	21	6	6	6	9	0	0
非空洞 40	6	2	5	0	2	2	0	0
計	26	23	11	6	8	11	0	0

第 2 表

SM 使用量と病巣検出結核菌の SM 耐性
について

SM使用量	0	~35	36~70	71~100	100~ gm	計	
病巣数	12	21	38	31	18	120	
感受性	11	16	21	16	7	71	
耐性	不完全	1	4	9	9	3	26
	完全	0	1	8	6	8	23

第 3 表

PAS 使用量と病巣結核菌の PAS 耐性
について

PAS使用量	0	~1200	1200~ 2500	2500~ 4000	4000~ gm	計	
病巣数	28	31	35	17	9	120	
感受性	28	29	27	13	6	103	
耐性	不完全	0	2	5	2	2	11
	完全	0	0	3	2	1	6

第 4 表

INH 使用量と病巣結核菌の INH 耐性
について

INH使用量	0	~10	11~20	21~30	30~ gm	計	
病巣数	39	25	36	13	7	120	
感受性	39	22	28	9	3	101	
耐性	不完全	0	2	3	1	2	8
	完全	0	1	5	3	2	11

第5表 同一症例の病巣性状による耐性度の差異

症 例	術前化学療法 (単位gm)	切 除 病 巣 性 状	薬 剤 耐 性 (r/ml)			
			S M	P A S	I N H	O M
No. 4	O M 150	空 洞	S	S	S	S
		空 洞	S	S	S	S
No. 75	S M 40 P A S 2,200 O M 30	空 洞	10r	1r	S	S
		空 洞	10r	1r	S	S
※ No. 80	S M 69 P A S 2,000 I N H 9 O M 80	空 洞	10r	S	S	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S
No. 88	P A S 800	空 洞	S	S	S	S
		空 洞	S	S	S	S
No. 92	S M 35 P A S 500 I N H 15 O M 37	空 洞	S	S	0.1r	S
		濃縮空洞	S	S	0.1r	S
※ No. 102	S M 46 P A S 620 I N H 3	空 洞	10r	S	S	S
		被包乾酪巣	1r	S	S	S
※ No. 107	S M 50 I N H 7.5 O M 46	空 洞	100r	S	S	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S
※ No. 130	S M 25 P A S 1,300 I N H 16	空 洞	10r	S	0.1r	S
		空 洞	10r	S	0.1r	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S
No. 135	S M 28 P A S 800 I N H 9	空 洞	1r	S	S	S
		空 洞	1r	S	S	S
No. 139	S M 45 P A S 1,400 I N H 9	被包乾酪巣	S	S	S	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S
No. 168	O M 33	空 洞	S	S	S	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S
No. 174	S M 4 P A S 660 I N H 13	細葉結節性 病	S	S	S	S
		被包乾酪巣	S	S	S	S

※	No. 178	S M 75 P A S 3,000 I N H 53 O M 85	被包乾菓 濃縮空洞 被包乾酪菓	S 10r S	S 10r S	S 10r S	S S S
	No. 180	S M 35 P A S 2,000 I N H 20	被包乾酪菓 被包乾酪菓	S S	S S	S S	S S
※	No. 182	S M 65 P A S 2,600 I N H 10	空 洞 空 洞 被包乾酪菓	100r 100r 1r	100r 10r 1r	S 1r S	S S S
	No. 185	S M 70 P A S 830 I N H 21	被包乾酪菓 被包乾酪菓	S S	S S	S S	S S
※	No. 186	S M 30 P A S 1,800 I N H 5	空 洞 被包乾酪菓	1r S	S S	S S	S S
※	No. 187	S M 96 P A S 2,200 I N H 5 O M 150	空 洞 細葉性結節 性病菓	100r S	10r S	S S	S S
	No. 208	S M 55 P A S 2,300 I N H 6	被包乾酪菓 被包乾酪菓	S S	S S	S S	S S
	No. 209	S M 28 I N H 14 O M 130	空 洞 被包乾酪菓	S S	S S	1r 1r	S S
※	No. 211	S M 80 P A S 2,800 I N H 5	濃縮空洞 被包乾酪菓 被包乾酪菓	10r S S	10r S S	S S S	S S S
※	No. 212	S M 60 P A S 2,100	空 洞 被包乾酪菓	1r S	S S	S S	S S
	No. 214	S M 23 P A S 920	空 洞 被包乾酪菓	S S	S S	S S	S S

S.....感受性

※.....病果間に耐性度の差異を認めた症例