

# 細菌の薬剤耐性に関する研究

## 第 2 報

### 結核菌の INAH 耐性に就いて

#### 第 1 編 INAH に対する結核菌の耐性化と その復元についての臨床的観察

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

英

軒

(受付：昭和29年10月10日)

**Takashi HANABUSA : STUDIES ON THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS  
TO THE VARIOUS CHEMICALS PART II.**

Studies on the Resistance of Tubercle Bacilli Against INAH No. 1

Development of the INAH-resistant Tubercle Bacilli in Pulmonary Tuberculosis Patients  
Treated with INAH, and Restoration of the INAH-sensitivity in the Pause of Treatment

*Department of Bacteriology and Immunology, Research*

*Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.*

*(Director : Prof. Masamichi KAKISHITA)*

*(Received for publication : Oct. 10, 1954.)*

### 緒 言

Streptomycin(SM), P-aminosalicylic acid(PAS), Thiosemicarbason(TB<sub>1</sub>) 並に Isonicotinic acid Hydrazide (INAH) 等何れも結核治療剤として、優秀な成績を收めているが、使用中夫々耐性菌の出現をみるので、その対策が重要な課題となり、耐性出現防止或は遷延の方法に関する研究がいろいろ行われるに至つたのは周知の事である。

又薬剤耐性菌の感性復帰に関する問題も重大な関心事であり多くの報告がみられる。然し o-Aminophenol (OM)<sup>1)</sup> に関しては現在迄管内並に臨床実験に於て耐性菌の出現は認められて

いない<sup>2, 3)</sup>。

著者は INAH に対する耐性獲得並に感性復帰などの諸条件に関する研究を試みつゝあるが、先ずその一環として結核患者に対する INAH 単独療法(連續又は間歇投与)、INAH と OM, PAS, TB<sub>1</sub> 等の併用療法に於ける INAH 耐性菌出現の状況を比較すると共に、一度獲得した耐性の治療中止後に於ける感性復帰について長期観察し、併せて INAH 単独と INAH, OM 併用療法との臨床成績をも比較検討する機会を得たので此處にその成績を報告し、御批判を仰ぎ度いと思う。

#### 第 1 章 INAH 使用患者に於ける耐性菌出現について

##### 実 驗 方 法

1) 治療患者

金沢市民病院附属伝染病院に入院中の喀痰中結核菌

陽性の肺結核患者。

2) 治療方法 (薬品の量は1日投与量を示す)

a) 単独投与群

- i) INAH 0.2g 連続投与群
- ii) INAH 0.5g 週2日間投与群
- b)併用療法群
- i) INAH 0.1g } 連続投与群  
O M 0.5g }
- ii) INAH 0.1g } 連続投与群  
PAS 5.0g }
- iii) INAH 0.1g } 連続投与群  
TB<sub>1</sub> 0.05g }

以上の組合せにより治療を行つた。

3) 耐性測定法

a) 培地

INAH を夫々 1γ, 10γ, 100γ/cc の割合に含有する小川の 3% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地を使用した。その調製法は卵液と原液、グリセリン、マラヒットグリシンを良く混和した後 90cc ずつ3個のコルベニに採り、これに 1,000γ, 100γ, 10γ/cc の INAH 水溶液を各々 10cc ずつ混和したる後中試験管に 5cc 宛分注し 90°C にて1時間凝固滅菌して使用した。

b) 予備実験

当教室保存人型結核菌 H<sub>2</sub> 株, H<sub>37</sub> Rv 株, 青山 B 株の固型培養より手振法により菌液を作り接種したが、対照にのみ発育し、INAH 1γ 以上含有培地のいずれにも菌の発育のみられない事を確めた。

c) 培養法

早期に採つた喀痰を 8% NaOH にて前処置し平等なる乳濁液となしその上層なり毛細管ピペットにて 2 滴ずつを各培地に培養した。

d) 測定の間隔

薬剤使用直前及び使用開始後10日毎に検査を行つた。

### 実験成績

その成績は第1表に示す如く 10γ 耐性を標準としても INAH 単独療法に於ては、間歇投与により喀痰中菌の陰性化せるもの1例を除き 80~100 日の間に総て耐性獲得がみられた。而

第1表 INAH 使用患者の耐性獲得成績

治療方法	患者名	**10日										***10日										****10日									
		K	10y	100y	K	10y	100y	K	10y	100y	K	K	10y	100y	K	10y	100y	K	10y	100y	K	K	10y	100y	K	10y	100y	K	10y	100y	
INAH 0.2g 連続投与	川島 木下 伊藤	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	
INAH 0.5g 1週に2回	鞍田 保科	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	
INAH 0.1g O.M. 0.5g 連続	山本 早瀬 中野	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	
INAH 0.1g PAS 5.0g 連続	山上 村本 接町	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	
INAH 0.1g TB <sub>1</sub> 0.05g 連続	尾沢 高山 土井	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	丰	

して連続投与に比し僅かに間歇投与の患者に於て早期に、然し投与総量に於て前者は平均 19g に対し後者は 15g で耐性菌を証明した。

併用療法に於ては INAH, PAS 併用により陰性化せる 1 例を除いて、140～160 日に於て耐性を獲得し単独療法に於けるよりも、60 日も遅延している。又 INAH, OM 併用に於ては 1 例を除き 40～60 日の耐性獲得遅延がみられた。TB<sub>1</sub> は 1 例が投与前より 17 日耐性でありその例は早く 107 日耐性となつたが、1 例は単独療法よりも早く耐性出現し、1 例は 150 日で PAS 併用と同様の遅延が認められた。即ち PAS 併用は耐性出現遅延に最も有効で、次いで OM 併用で、TB<sub>1</sub> 併用は一定の成績が得られなかつた。然し INAH の投与総量よりみれば何れの併用療法も 0.1g の連続投与よりむしろ少い量で耐性菌を認めた。

# 第2章 INAH 耐性菌の治療中止 による感性復帰について

## 実験方法

### 1) 觀察患者

第1章に於て耐性菌の出現をみた患者の内退院或は死亡した5例を除いた10例について観察した。

## 2) 結核菌培養法

投薬中止後、第1章の如く直接法により15日毎に培養した。

## 実験成績

耐性菌の感性復帰は、第2表に示す如くである。

即ち検査した10例中5例は150～210日の間に感性に復帰し、210日で17%耐性まで低下した1例は240日後も変化なく、1例は195日後死亡するまで10%耐性を維持した。

他の3例は菌陰性化して観察出来なかつた。

薬剤投与方法別にみると、INAH+TB<sub>1</sub> 使用によるものが感性への復帰又は菌陰性化などの成績が不良の如くであるが、尙多数例について

患者の症状を参照しつゝ観察しなければ軽々しく結論出来ない。

第2表 INAH 耐性患者の感性復帰

治療中止より検査迄日数		75日			90日			105日			120日			135日			
培地含有量 INAH γ/cc		K	1γ	10γ	100γ	K	1γ	10γ	100γ	K	1γ	10γ	100γ	K	1γ	10γ	100γ
川島 木下 伊藤	INAH 0.2g 連続投与	#	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-
		#	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	-	-	-	-
		#	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-
鞍田 保科	INAH 0.5g 1週2回	#	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	-	-	-	-
早瀬 太田 中野	INAH 0.1g O.M. 0.5g	#	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	-	-	-	-
高山 土井	INAH 0.1g TB <sub>1</sub> 0.05g	#	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-	+	++	++	-
治療中止より検査迄日数		150日			165日			180日			195日			210日			
培地含有量 INAH γ/cc		K	1γ	10γ	100γ	K	1γ	10γ	100γ	K	1γ	10γ	100γ	K	1γ	10γ	100γ
川島 木下 伊藤	INAH 0.2g 連続投与	#	++	--	-	#	++	--	-	#	++	--	-	+	--	-	-
		-	--	--	-	#	++	--	-	#	++	--	-	-	--	-	-
		#	++	--	-	#	++	--	-								
鞍田 保科	INAH 0.5g 1週2回	#	++	--	-	#	++	--	-	#	++	--	-	+	--	-	-
早瀬 太田 中野	INAH 0.1g O.M. 0.5g	#	--	--	-	-	--	--	-	-	--	--	-	-	-	-	-
高山 土井	INAH 0.1g TB <sub>1</sub> 0.05g	#	++	++	-	#	++	-	-	#	++	-	-	+	++	-	-

## 第3章 INAH 単独と INAH, OM 併用治療患者に於ける臨床成績

さきに INAH 単独と、OM 併用とに於ける INAH 耐性出現の状態並に、感性復帰の問題について、OM との併用が耐性獲得を遅延し、且投薬中止後感性復帰に悪影響なく排菌陰性化せるもの 3 例中 2 例を認むる等好成績を示したので、OM, INAH 併用患者と INAH 単独治療患者各 14 名づゝを選んで 3 カ月治療の臨床成績を比較検討した。

判定の方法は

体重 1kg 増す毎に	+ 1
" 減少する毎に	- 1
血沈 50mm 以上は 20mm 増す毎に	- 1
" 減ずる毎に	+ 1
20mm 以上は 10mm 増す毎に	- 1
" " 減ずる毎に	+ 1
20mm 以下は 5mm 増す毎に	- 1
" " 減ずる毎に	+ 1

喀痰中結核菌はガフキー

2 号増す毎に - 1

2号減ずる毎に + 1  
 レントゲン所見  
 不変 0 やや良 + 1 良 + 2  
 やや悪化 -- 1 悪化 - 2  
 の様な規準のもとに採点総計し治療前と同じ  
 値のものを不变、治療前と比較し + 5 点以下は

やや良、+ 5 点以上は良転、- 5 点以内はやや  
 悪化、- 5 点以下は悪化として判定した。

尙レ線写真の判定には西東助教授を中心とした  
 室関係者 10 名による合同審査会により決定し  
 た。

### 臨床成績

第3表に示す如く体重は OM 併用例の方が  
 より多く増加の傾向を示した。

赤沈には特別差は認められなかつたが、喀痰  
 中の結核菌は OM 併用例に減少したもののが多

く認めた。

胸部「レ」線所見は 3 カ月間の観察では殆んど不变と見做されるものが多かつた。

第3表 OM, INAH 併用治療成績

治療成績(点数)		-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5
体 重	OM+INAH	0	0	0	4	6	1	1	1	1
	INAH	1	1	1	5	1	1	1	1	2
血 沈	OM+INAH	0	1	4	2	2	3	2	0	0
	INAH	1	2	1	5	3	1	0	1	0
喀 痰 中 結 核 菌	OM+INAH	0	0	2	5	2	3	2	0	0
	INAH	0	0	1	11	0	1	1	0	0
「レ」所見	OM+INAH	0	0	0	11	3	0	0	0	0
	INAH	0	0	0	13	1	0	0	0	0

以上の成績を総合判定すれば第4表に示す如く喀痰中結核菌等よりすれば、OM 併用例に於ては悪化例は 1 例もなく、単独療法では 1 例認め、やや悪化は OM 併用では 1 例、単独療法では 3 例、不变は共に 3 例で、やや良は OM 併用では 6 例、単独療法では 4 例、良転は OM

併用では 4 例、単独療法では 3 例であつた。

以上の如く OM 併用の方が悪化例は少く良転せるものが多く従つて INAH 単独よりも OM と併用する方が良い治療成績をうる結果となつた。

第4表 OM, INAH 併用療法の総合成績

成績 療法	悪 化	やや悪化	不 变	やや良転	良 転
OM INAH } 併用	0	1	3	6	4
INAH 単獨	1	3	3	4	3

## 総括

1) 抗結核剤使用時に於ける耐性獲得防止の問題は種々考究されている。INAHについてみると Nach<sup>4</sup> は重症空洞性肺結核患者 36名について観察し、INAH 単独投与では 8 週後に 4 例は菌陰性化し、22例は耐性となり 6 例は感受性を維持していた。一方 INAH+PAS は 18例中 14例、INAH+SM では 5 例中 3 例、SM+PAS+INAH では 2 例中 2 例共耐性となつたので併用療法は無効であると云つている。又 Ravina et al.<sup>5</sup> は SM、PAS を併用しても INAH の耐性出現を遅らせる事は実証出来ないと云つている。

然し堂野前<sup>6</sup> は INAH、PAS の併用は耐性出現を遅延せしめると報告している。同様に併用療法の耐性遅延に及ぼす効果を認めているのは、Morton、Ziskind 等<sup>7</sup> 江戸波<sup>8</sup> は SM と PAS との併用に於て、又 Baurgesis 等<sup>9</sup> 熊谷<sup>10</sup> は INAH と PAS 併用の方が良いと云つている。

かくの如く併用療法の無効を唱えるものもあるが、多くは INAH と他抗結核剤との併用が

耐性出現を阻止又は遅延せしむるに有効なる方法としているが、私も INAH と OM、INAH と PAS との併用に於て同様の傾向を認むる成績を得た。

2) INAH 耐性菌に於ける感性菌への復帰は堂野前<sup>6</sup> は治療中止後の感性復帰例を報告して居り、Margarett Barnett<sup>11</sup> は *in vivo* に於て耐性の低下を報告し、又 Bernard et al<sup>12</sup> は INAH 耐性はかなり不定なものであると云つている。又最近菊地等<sup>13</sup> は INAH 耐性獲得した肺結核患者 29 例について INAH 投薬中止後 6 カ月迄に 22 例、75.9% が耐性消失したと云つている。

私の成績に於ても、10 例中 5 例は投薬中止後 150~210 日に於て感性に復帰し、2 例は観察期間中耐性を保持していたので更に長期間の観察が必要と思われる。

3) INAH と他の抗結核剤との併用療法による効果は種々報ぜられているが、OM は耐性出現、感性復帰並に治療成績よりみて、有効なる INAH との併用剤であると思われる。

## 結論

1) INAH 単独と他抗結核剤との併用に於ける INAH 耐性獲得は、私の症例に於ては PAS 併用が最もその出現を遅延させ、次いで OM との併用であつた。

2) INAH 耐性菌の感性への復帰は大部分は

## 論

投薬中止後 5~7 カ月の間に認められたが、尙観察期間中耐性を保持せるものもあつた。

3) 臨床的所見からみるも INAH は単独よりも、OM との併用が有効なる治療法と思われる。

## 文獻

- 1) 岡本謙、松田研斎： 金大結研年報、1, 121, 1953; 2, 93, 1944.
- 2) 松田知夫： 金大結研年報、10 (下), 61, 1952.
- 3) 東野晋信： 金大結研年報、9 (上), 108, 1950.
- 4) Nachj, C. : J. Am. Med. Ass., 12 (2-5), 813, 1952.
- 5) Ravoina A. et al. : Presse Med. 61 (27), 564, 1953.
- 6) 堂野前維摩郷, 他： 臨床と研究, 30 (1), 1953.
- 7) Morton, M. Z. : Dis. Chest., 24 (5), 535,

## 献

- 8) 江戸波欽彌, 他 : 通信医学, 6 (2), 117, 1954.
- 9) Bourgeois, P. et al. : Rev. de la Tub., 17 (9), 901, 1953.
- 10) 熊谷岱藏, 他 : 日本臨床結核, 12 (9), 609, 1954.
- 11) Barnett, M. : Lancet 1 (7), 314, 1954.
- 12) Bernard, E. et al. : Rev. de la Tub., 17 (3), 237, 1953.
- 13) 菊地一郎, 他 : 結核の臨床, 2 (9), 53, 1954.

### Summary

Following four groups of pulmonary tuberculosis patients were subjected to the experiment of the INAH-sensitivity test with tubercle bacilli from the sputum.

- I) Patients receiving combined therapy with INAH and o-Aminophenol (OM).
- II) Patients receiving combined therapy with INAH and PAS.
- III) Patients receiving combined therapy with INAH and TBI.
- IV) Patients receiving with INAH alone.

And it was observed:

- 1) In both III and IV groups of patients the appearance of definite INAH resistant bacilli occurred most rapidly, whilst the II group of patients the latest, having shown the results of the I group that the addition of OM to INAH is also effective for retarding the appearance of INAH-resistant bacilli.
  - 2) After stopping the administration of the drugs there occurred in most cases the disappearance of INAH-resistant bacilli from sputum within the period of 5-7 months.
  - 3) Further, it was impressed that the combined treatment with INAH plus OM is preferable to the treatment with INAH alone in the tuberculosis therapy.
-