

結核菌の各種抗結核剤に対する耐性に関する研究

第 2 編

肺結核患者の S. M. 治療と耐性獲得に就て

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下教授）

松 田 知 夫

Tomoo Matsuda

（受付 昭和29年3月1日）

Tomoo Matsuda: - STUDIES ON THE RESISTANCE OF TUBERCLE BACILLI
AGAINST THE VARIOUS KIND OF HEMOTHERAPEUTICS. Part II.
Relation between Development of the Streptomycin-resistant
Tubercle Bacilli and Streptomycin-treatment Procedures against
Pulmonal Tuberculous Patients.

The Department of Bacteriology and Immunology,
Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.
(Director : Prof. M. Kakishita)
(Received for Publication, March, 1, 1954)

緒 言

私は先に試験管内実験により、結核菌を Streptomycin（以下 S. M. と略記）を含む Kirchner 液体培地に継代培養することにより、容易に S. M. 耐性となることを証明したが¹⁾、臨床上肺結核患者の S. M. 治療を行うに当つても比較的早期に S. M. 耐性の結核菌が出現し爾後の治療上大きな障碍となつてゐることは周知

の事実である。之に対してその耐性の出現を遅延せしむる方法として、併用療法²⁾³⁾⁴⁾、又は間歇療法⁵⁾⁶⁾⁷⁾等が提唱されている。

私は S. M. 治療中の肺結核患者30例に対し、S. M. 耐性を測定すると共にその投与方法の検討をなし、聊か成績を得たのでここに報告する。

実験材料並に実験方法

金沢市民病院に入院中の肺結核患者で S. M. 治療を行える者の内喀痰中結核菌陽性のもの30名を選び、その喀痰を各種の濃度に S. M. を含む小川氏 3% 培地⁸⁾に培養して、直接法により結核菌の S. M. 耐性を測定した。

培地の調製：S. M. を鶏卵培地に添加し、之を加熱凝固せしめる場合に、Dihydrostreptomycin を用いると吸着並に破壊によりその効力は $\frac{1}{2}$ に減少する⁹⁾と云われている。そこで次の様にして培地を作成した。

原液 (KH_2PO_4 30g, 味の素 10g, 蒸溜水 1000cc) を 200cc 宛 5 個のコルベンに分注し、 100°C 15 分間、3 回滅菌し、之に Dihydrostreptomycin を滅菌蒸溜水に溶解し、上記の原液に対し、0, 18, 60, 600, 6000 γ/cc となる様に加える。次にこの各コルベンに 2% マラヒットグリーンとグリセリンを夫々 3% に含む全卵液 400cc を加え充分混和して中試験管に 6 cc 宛分注し、 $85^\circ\sim 88^\circ\text{C}$ 40 分間凝固滅菌 1 回を行ふ。以上の方法で出来た培地の Dihydrostreptomycin の力価は夫々 0,

3, 10, 100, 1000 γ /cc である。

培養及び判定：早朝の喀痰に 8% NaOH を等量加え充分均等化したものを、毛細管ピペットで、各濃度の S. M. を含む試験管に 2 滴宛培養した。判定に当つて

は、菌の発育が S. M. を含まぬ対照の培地と略々同程度に発育せるものの内 S. M. を最も高濃度に含む試験管の濃度を以て菌の耐性度（完全耐性）を表わした。

実験成績

S. M. を投与せる肺結核患者 30 名の喀痰中結核菌の S. M. に対する耐性度と S. M. 投与方法は第 1 表に示す通りである。

即ち 1,000 γ 又はそれ以上の耐性を示すもの 7 例 (23.3%), 100 γ 耐性のもの 7 例 (23.3%), 10 γ 耐性のもの 4 例 (13.3%), 3 γ 又はそれ以下

第 1 表 S. M. 治療患者の治療方法と喀痰中の結核菌の S. M. 感受性

番号	氏名	空洞	入院前	入院後の抗結核剤による治療法	S.M. 総 使用量	S.M. 感受性
1	W.M.	有		S.M. 空洞内注入 Tb ₁ 9.42g O.M. 19.25g O.M. 吸入 O.M. 空洞内注入	20g	> 1,000 γ
2	O.M.	有	S.M. 30g PAS 6ヶ月 INAH 1ヶ月	S.M. (0.25) 26g INAH 12g	56g	> 1,000 γ
3	K.A.	有		O.M. 45.5g O.M. (一週) 54g S.M. (2/w) 28g S.M. (0.5) 5g PAS (交代) 231g PAS (隔週) 721g PAS 704g O.M. 吸入 S.M. (2/w) 20g INAH 6.0g O.M. 吸入	53g	> 1,000 γ
4	N.M.	有	S.M. 20g PAS 400g O.M. 100g	O.M. 40.5g O.M. 吸入	20g	> 1,000 γ
5	O.H.	有	PAS 600g Tb ₁ 4.5g INAH 1.7g	Tb ₁ 1.7g S.M. (2/w) 4g S.M. (2/w) 31g INAH 6.8g PAS 91g INAH 39.2g Tb ₁ 9.25g	35g	> 1,000 γ
6	A.M.	有		S.M. (0.5) 43g Tb ₁ 2.2g O.M. 84.35g O.M. 吸入 PAS 2,257g	43g	> 1,000 γ
7	K.K.	有	S.M. 25g PAS 2,500g	S.M. (2/w) 40g O.M. 360g	65g	> 1,000 γ
8	M.K.	有		S.M. (2/w) 20g O.M. 吸入	20g	100 γ
9	K.G.	有	S.M. 18g PAS 600g	S.M. (0.5) 3.5g PAS (一週) 500g Tb ₁ 7.7g Tb ₁ (一週) 5.25g O.M. 交代/80g O.M. 270.5g INAH 43.8g INAH (交代) 75.3g S.M. (0.5) 6g	26.5g	100 γ
10	T.T.	有	S.M. 42g PAS 4ヶ月	S.M. (0.5) 5g S.M. (2/w) 12g O.M. 120g	59g	100 γ
11	N.K.	有	S.M. 20g	S.M. (1.0) 14g S.M. (2/w) 26g	60g	100 γ
12	K.N.	有	S.M. 13g	S.M. (1.0) 6g S.M. (1.0/w) 4g S.M. (1.0) 10g PAS 626g Tb ₁ 2.58g	33g	100 γ
13	D.S.	有	S.M. 40g PAS 1,300g	Tb ₁ 6.3g Tb ₁ (一週交代) 11.2g INAH 140g INAH 56g	40g	100 γ
14	K.T.	有		S.M. (0.5) 10g PAS 955g S.M. (0.5) 25g S.M. (2/w) 8g S.M. (0.5) 17g S.M. (1.0) 2g INAH 33g Tb ₁ 8.9g	62g	100 γ
15	Y.M.	有	O.M. 195g	S.M. (1.0) 7g S.M. (2/w) (一週) 16g O.M. 25.5g INAH (交代) 11.2g INAH 18.2g PAS 240g	23g	10 γ
16	I.K.	有		S.M. (2/w) 18g INAH 31.85g PAS 860g	18g	10 γ
17	H.M.	有		S.M. (1.0) 6g S.M. (0.5) 34g S.M. (2/w) 8g O.M. 89.6g PAS 880g Tb ₁ 4.75g PAS 100g S.M. (1.0) 15g S.M. (2/w) 8g S.M. 注入 (0.1) 2.6g S.M. (1.0) 5g INAH 6.95g Tb ₁ 6.21g INAH 25g	78.6g	10 γ
18	O.M.	有		S.M. (2/w) 10g Tb ₁ 3.2g INAH 19.3g S.M. (2/w) 35g O.M. 429.6g PAS 700g	45g	10 γ

19	K.K.	有	S.M. 25g	O.M. 123g S.M.(2/w) 20g		45g	3γ
20	N.H.	有	S.M. 45g PAS 3,500g	INAH 29g		45g	3γ
21	Y.Y.	有		S.M.(0.5) 10g T _b 22.85g S.M.(2/w) 10g O.M. 224.5g O.M. 吸入	INAH 22.85g	20g	3γ>
22	I.H.	有	S.M. 2g PAS 48g	PAS 304g INAH 0.5g PAS 274g S.M.(2/w) 12g		14g	3γ
23	T.M.	有	S.M. 60g PAS 7ヶ月	INAH 33.6g O.M. 78g T _b 15.25g		60g	3γ>
24	Y.H.	有		S.M.(2/w) 10g S.M.(2/w) 30g O.M. 102g O.M. 吸入 O.M. 57.6g O.M. 吸入	INAH 10.4g	40g	3γ>
25	I.M.	有	PAS 200g	S.M.(2/w) 20g O.M. (一週交代) 28g PAS 750g PAS 280g	O.M. 吸入	20g	3γ
26	M.H.	有	S.M. 80g PAS 2,000g	T _b 7g INAH 15g		80g	3γ>
27	A.I.	有		PAS 880g O.M. 26g S.M.(0.5) 60g O.M. 吸入		60g	3γ>
28	N.H.	有	S.M. 13g PAS 100g	S.M.(2/w) 16g T _b 11.5g PAS 350g PAS 400g O.M. 54g		29g	3γ>
29	M.H.	有	S.M. 75g PAS 1,000g	INAH 1.5g O.M. 吸入		76g	3γ>
30	S.T.	有	S.M. 10g PAS 800g	S.M.(0.5) 10g O.M. 120g O.M. PAS (一週交代) 103g O.M. 206.5g 678g T _b 4.77g INAH 68.3g		20g	3γ>

註: S.M.(2/w) 10g は 1 週 2g 投与で総量 10g の略。

S.M.(1.0) 10g は毎日 1g 投与で総量 10g の略。

のもの 12 例 (40%) となつている。

第 2 表は S.M. の総使用量と耐性度との関係を示すもので、之から χ^2 検定法¹⁰⁾ により総使用量により耐性の出現に差異ありや否やを推計学的に調べた所、 $\chi^2=0.1231$ $P=0.95$ となり全く有意の差は認められなかつた。

第 2 表 S.M. 使用量と耐性との関係

S.M. 使用量	11~30g	31~50g	50g以上	計
耐性例	6	5	7	18
感性例	5	3	4	12
計	11	8	11	30

此の表は第 1 表より求めたものである。

次に耐性度別にその S.M. 治療方法を検討すると、1,000γ耐性例 7 例中 S.M. 単独に投与せるもの 4 例 (此の内他の抗結核剤との併用期間あるも比較的長期間にわたり単独投与を行えるものも含む.)、入院前の S.M. 投与方法の不明

のもの 2 例、PAS 並に o-Aminophenol(O.M.) と併用せるもの 1 例であつた。100γ耐性の 7 例では単独療法 2 例、PAS との併用例 1 例 (但し S.M. の総量 33g 中 13g は単独投与である)、O.M. の粉末吸入法と併用せるもの 1 例、入院前の投与方法の不明のもの 3 例であつた。10γ特性のもの 4 例中 INAH 併用 1 例 (総量 23g 中 7g は単独投与)、PAS との併用 2 例、単独投与 1 例であつた。一方 3γ以下の感受性を示したもの 12 例には単独投与例はなく、PAS 併用例 2 例 (内 1 例は INAH 併用の時期あり.)、O.M. 併用例 3 例、入院前の投与方法の不明のもの 7 例となつている。

更に以上の各例につき S.M. と同時に PAS 並に O.M. の耐性を測定したが、PAS に対しては S.M. に 1,000γの耐性を示したものの中に 10γ耐性を示したもの 1 例* を認めたのみで他は 1γ以下であつた。O.M. に対しては全例 1γ以下であつて耐性菌を認めなかつた。

* 此の菌株は患者名を取り荒永株と命名した。

総括並に考按

上記の実験成績で 10γ 以上のものを耐性株とすれば¹¹⁾¹²⁾, 耐性例は18例 (60%) で感性例は12例 (40%) となり, 耐性18例中7例 (38.8%) が $1,000\gamma$ 以上の高度耐性を示し, 之は八木¹³⁾等の成績と大体一致している.

次に第2表を推計学的に検定した成績からは S. M. 耐性の出現は S. M. の使用量により変るとは云えない. 之に就て富士¹⁴⁾は同様な実験成績を同じ方法で検定し S. M. 使用量の増加に伴い耐性菌の出現が増加すると云っている. 然しこの場合は同一の投与方法を行つたもののみより得た成績であり, 私の場合は種々の投与方法のものが混合しているので此の様な結果の相異は当然起り得ることである. 即ち, 耐性菌の出現には S. M. の投与方法が強く影響すると云える.

そこで S. M. の投与方法と耐性との関係を見ると, 私の成績では例数が少い上に, 入院前の投与方法に明確を欠くものが相当あるので決定的なことは云えないが, 投与方法の明確なもののみについて述べると前述の通りであるが, 之を更に投与方法別に比較して見ると (第3表), 単独投与例7例中 $1,000\gamma$ 耐性のもの4例, 100γ 耐性のもの2例, 10γ 耐性のもの1例で感受性菌は認められなかつた. 然し, PASとの併用療

第3表 S. M. 投与方法と耐性度の関係

耐性度 治療方法	耐性度				
	$1,000\gamma$	100γ	10γ	$3\gamma \geq$	計
単独投与	4	2	1	0	7
併用療法	PAS	0	1	2	5
	O.M.	0	1	0	4
	PAS+O.M.	1	0	0	1
	INAH	0	0	1	1
計	5	4	4	5	18

* 数字は例数を表わす.

法を行つたもの6例については $1,000\gamma$ 耐性のものは見られず 100γ 耐性のもの1例, 10γ 耐性のもの2例, 3γ 以下のもの2例であり, O. M. を併用せるものでも4例中1例のみ 100γ 耐性で他は 3γ 以下であつた. 又 PAS と O. M. で併用療法を行つた1例に $1,000\gamma$ 耐性を示したものがあつた. INAH と併用せるものは1例のみで之は 10γ 耐性であつた.

以上で明かな如く, PAS 併用例で耐性を示したものは S. M. 単独投与例よりはるかに少かつたのは多くの人が強調している処と一致する. 又 O. M. 併用例についても高度耐性例を認めなかつたことは, O. M. も又結核菌の S. M. 耐性獲得防止上相当有効な様に思われる.

結

S. M. 治療を行つた肺結核患者30例につき, その喀痰中の結核菌の S. M. 耐性を測定し次の成績を得た.

1) 全例中耐性を示したものは18例 (60%) で, その内 $1,000\gamma$ 耐性のもの7例 (23.3%),

論

100γ 耐性のもの7例 (23.3%), 10γ 耐性のもの4例 (13.3%) であつた.

2) S. M. 耐性出現の関係は, S. M. と PAS 或は O. M. との併用例の方が S. M. 単独投与例に比し耐性獲得を遅延させる様である.

Summary

Streptomycin-resistance examination of tubercle bacilli was carried out upon the sputa of 30 pulmonal tuberculous patients who had been either treated with streptomycin alone or with streptomycin plus

other antituberculosis agents, such as PAS and o-Aminophenol, and it was found that in 18 cases, or 60%, the bacilli of the sputa were found to be resistant to streptomycin: in 7 of the 18 cases, the

bacilli were proved to be resistant to 1,000 γ /ml streptomycin, and in 7 to 100 γ /ml and in remind 4 to 10 γ /ml.

Further, the present work has shown that the combination therapy has an ad-

vantage over the treatment with streptomycin alone in effecting lesser degree of the development of streptomycin-resistant tubercle bacilli.

文

- 1) 松田知夫：金沢大学結核研究所年報，10(下)，61，1952.
- 2) Dunner, E., et al.: Diseases of Chest, 16 (6), 661, 1949.
- 3) Tempel : Am. Rev. of Tuber., 62, 101, 1950.
- 4) Lewis : Diseases of chest, 19, 566, 1950.
- 5) Bogen, E.: Diseases of Chest, 16 (6), 176, 1949.
- 6) James, L. A. et al. Am. Rev. of Tuber., 63, 275, 1951.
- 7) Tempel, C. w. et al.: Am. Rev. of

献

- Tuber., 63, 295, 1951. 8) 小川辰次：結核菌検索の基礎と応用，保健同人社.
- 9) 小川政敏：日本臨床結核，11 (9)，563, 1952.
- 10) 崎野滋樹：統計解析，医学書院.
- 11) Howlett, et al.: Am. Rev. of Tuber., 56, 529, 1947.
- 12) 砂原茂一：日本医師会雑誌，30 (3)，124, 1953.
- 13) 八木忠男：医療，5 (8)，31, 1951.
- 14) 富士山：日本臨床結核，12 (9)，648, 1953.