

- 1) 西垣、岡田、山上：大阪医学会雑誌 634 卷
- 2) 辻本：結核 13；5.
- 3) 藤井：結核 14；346 昭12
- 4) 石田：結核 15；1416 昭12
- 5) 永山：成医会誌；62；559. 昭18
- 6) 水谷：結核 14；10. 昭11
- 7) 藤野：結核 15；714 昭12
- 8) 西垣：大阪医学会雑誌 30；807, 1931
- 9) 今井：東京医事新誌 3686 昭8
- 10) 古武、川瀬：大阪医学会雑誌 31：1403. 昭7
- 11) Unidritz：Z. f. Tuberkulose 67：1933
- 12) Lang：Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 14 5；1929

## ストレプトマイシン治療を受けた患者の体の部位による 結核菌のストレプトマイシン耐性の差異について

国立東京第一病院(院長 坂口康蔵博士)

小 酒 井 望

### 1 ま え が き

ストレプトマイシン(以下「ス」と略す)治療を受けた患者の、体の部位によつて結核菌の「ス」耐性に差のあることについては既に幾つかの報告がある。すなわち Mc-Dermott<sup>(1)</sup> は痰からの菌が耐性があるものに拘らず、髄液からの菌は感受性であつた2例を報告し、Crafton 及び Mitchison<sup>(2)</sup> は痰からの菌は耐性であるのに尿からの菌は感受性菌であつた1例を、Pfuetzle 及び Pyle<sup>(3)</sup> も痰からの菌は耐性であつたが、剖検膀胱周囲膿瘍からの菌は感受性であつた例を報告している。これらの報告はいずれも一度固形培地で分離した菌を Tween-Albumin 培地等液体培地に移して耐性を測定しているのであつて、既に私が報告した如く<sup>(4)</sup>同一材料中にも耐性菌と感受性菌が混在しているので、一般に行われている結核菌の「ス」耐性測定法では、分離培地から耐性測定用培地に移す集落数、更に遡つて分離培地に塗抹される菌量の多少によつて、得られる耐性の値に著しい差の生ずる場合があり得る。従つて体の部位による結核菌の「ス」耐性を比較し、体の部位により耐性に差の生ずる所以を考えるに当つては、感受性菌と耐性菌の割合を求める。すなわち「ス」耐性を定量的に表わす方法を用いるのが妥当であると考えられる。

嘗て私は数例について、体の部位によつて耐性に著しい差のあることを報告したが<sup>(5)</sup>、更に数例を加えて、上述のような考え方の下に耐性の差について考察してみた。

### 2 菌の分離と「ス」耐性の測定法

臓器その他検査材料は5%硫酸水を5~10倍量加えて

磨碎あるいはよく混和し、30分後遠沈、沈渣を岡・片倉培地に接種し、かつ塗抹で多数の菌を証治する場合には、滅菌生理的食塩水で10倍乃至それ以上に稀釈し、その0.1ccを岡・片倉培地1本ずつに接種し集落が孤立するようにした。「ス」耐性の測定は変法占部・山田培地<sup>(6)</sup>を用いて行つた。すなわち集落数の多い場合はその集落を出来るだけ全部掻き取り、約10mg/ccの菌液を作り、0.1ccずつを上記耐性測定用培地に接種した。集落数の少ない場合または個々の集落について耐性を測定する場合には、再び岡・片倉培地で増菌して後同様に耐性を測定した。個々の集落の耐性を測定したのは、既に報告した如く<sup>(4)</sup>感受性菌に0.1%に耐性菌が混じていても、普通の測定法では耐性菌の耐性が現われるので、痰の場合の如く定量培養を応用して耐性を定量的に表わすか、個々の集落の耐性をしらべなければ、体の部位による耐性の差を比較することが出来ないからである。

耐性は培養菌については37°C、2週間後、材料から直接の場合は1月後に発育を認めた最高濃度を以て表わした。私の用いた培地では10γ/ccまたはそれ以上の濃度に発育した場合を耐性菌と考え、最初は0、1.25、2.5、5、10、20、50、100、200、500、1,000γ/ccと「ス」濃度の11段階を用いたが、後には0,10,100,1,000γ/ccのみを用いた。

なお屍体の臓器等諸材料は、剖検時他よりの汚染を避けて採取したものである。

### 3 結 果

(1) ■■■(26才、合)(粟粒結核、左腎臓結核、肋骨カリエス、舌結核)、「ス」40g 筋注後約10月で左腎臓摘

出、喀痰の結核菌は塗抹、集菌で陰性、培養で陽性。

腎臓摘出直前の尿中の結核菌（分離培地上の集落数は約 50）、及び摘出腎の空洞内の結核菌（分離培地上の集落数は多数）の「ス」耐性はいずれも 100 $\gamma$ であつたが、

その前後に於ける痰の結核菌（集落数はいずれも 30~40）の「ス」耐性は両回共 10 $\gamma$  以下の感受性菌であつた。

(2) 剖検屍体における結果は第1表の如くである。

第 1 表

患者名	「ス」使用量 (g)	部 位	岡・片倉培地上の集落	「ス」耐性 ( $\gamma$ /cc)	弧立した集落個々の「ス」耐性 ( $\gamma$ /cc)
■■■■ (27歳♂)	38	肺 空 洞	無 数	200	
		頸 部 膿 瘍	3	1.25	
■■■■ (25歳♀)	42	髓 液	無 数	500	
		腎臓粟粒結節	2	1.25	いずれも 1.25
■■■■ (33歳♂)	52.5	腰 筋 膿 瘍	多 数	10	
		肺 空 洞	無 数	200	
■■■■ (30歳♂)	64	頸 部 膿 瘍	無 数	200	6 集落中 1. 200 1. 50 4. <50
		左 膝 関 節 液	2	200	
■■■■ (19歳♂)	40	肺 空 洞	無 数	>1,000	16 集落中 14. >1,000 2. <100
		腸 間 膜 淋 巴 腺	多 数	>1,000	8 集落いずれも >1,000
		腰 筋 膿 瘍	多 数	>1,000	6 集落いずれも >1,000
		横 隔 膜 下 膿 瘍	多 数	5.0	4 集落 2.5~5
■■■■ (13歳♂)	15.6	腎 臓 空 洞	多 数	>1,000	8 集落いずれも >1,000
		肺 粟 粒 結 節	数 個	>1,000	5 集落 500~ $\geq$ 1,000
		脾 臓 粟 粒 結 節	数 個	>1,000	6 集落 500~ $\geq$ 1,000
		髓 液	約 100	>10	8 集落いずれも <10
■■■■ (4歳♀)	44	髓 液	6	20	
		肺 粟 粒 結 節	数 個	20	4 集落 10~20
		脾 臓 粟 粒 結 節	数 個	20	4 集落 10~20
		胸 椎 膿 瘍	多 数	< 5	
■■■■ (32歳♂)	62	肺 空 洞	無 数	>1,000	
		髓 液	多 数	<10	
■■■■ (18歳♂)	45	肋骨周囲膿瘍	無 数	100~10	
		鎖骨下膿瘍	無 数	100~10	
		後腹壁膿瘍	無 数	<10	
		頭 部 膿 瘍	多 数	<10	
		髓 液	少 数	<10	

備考 岡・片倉培地上の集落数は、無数、多数、少数、100 以下の順序

この内菌部の4つの部位における膿瘍の膿は、直接それを「ス」耐性測定用培地に一定量ずつを接種したところ、37°C 1月後の結果は第2表の如くであった。この

中で後腹壁膿瘍のは普通の測定法で測定すると第1表に示す如く 10γ 以下であるが、第2表に見られる如く極く少数ではあるが耐性菌が認められる。

第2表

材料採取部位	塗抹所見 (1視野中の菌数)	「ス」耐性 (培地の「ス」濃度 (γ/cc))		
		0	10	100
肋骨周囲膿瘍	多数	卍 卍	卍 卍	— —
鎖骨下膿瘍	多数	卍 卍	卍 +	— —
後腹壁膿瘍	多数	卍 卍	9 5	— —
頭部膿瘍	1~2	卍 卍	— —	— —

備考、培地の判定は 37°C 1月後、発育の程度は集落数 100 まではかぞえ、それ以上は十、卍、卍、卍の順序

(3) 次に臓器別に菌の「ス」耐性を比較すると第3, 4, 5, 6, 表の如くである。

第3表 髄液

患者名	「ス」使用量(g) 及び 使用方法	脳所見	「ス」耐性(γ/cc)
■	42g 内 4g 大槽内	脳底部に膿苔あり脳内水腫著明	500
■	44.7g 内 0.7g 大槽及 髄腔内	脳底部に膿苔あり、脳内 水腫や著明	200
■	62g 筋注のみ	第3脳室の下に膿瘍あり。	20
■	15.6g 内 6.6g 髄腔内	脳水腫著明であるが膿苔 なし	<10
■	62g 筋注のみ	脳底脳膜炎著明ならず、 膿苔なし	<10
■	45g 内 5g 髄腔内	脳底脳膜炎著明である が、膿苔なし	<10

備考、脳所見は大橋博士による

第4表 肺

患者名	「ス」使用量(g)	検査材料	「ス」耐性(γ/cc)	耐性菌の割合
■	72	空洞の膿	>1,000	
■	52.5	同上	200	
■	38	同上	100	
■	40	同上	>1,000	個々の集落の耐性は第1表
■	86	同上	20	定量培養の結果耐性菌は <sup>200</sup> /1,000
■	21	同上	>1,000	
■	62	同上	>1,000	定量培養の結果耐性菌は <sup>1,000</sup> /1,000
■	20	同上	>1,000	
■	40	同上	<5	
■	21	同上	2.5	
■	15.6	粟粒結節	>1,000	個々の集落の耐性は第1表
■	44	同上	20	同上

第5表 腎 臓

患 者 名	検 査 材 料	「ス」耐 性 (γ/cc)	備 考
■■■■	空 洞 の 膿	100	
■■■■	同 上	> 1,000	個々の集落の耐性は第1表
■■■■	粟 粒 結 節	1.25	

第6表 膿 瘍

患 者 名	膿 瘍 の 部 位 と 発 生 母 地	塗 抹 所 見 (一 視 野 中 の 菌 数)	「ス」耐 性 (γ/cc)
■■■■	頸 部 (淋 巴 腺)*	無 数	200
■■■■	腰 筋 (腸 骨 窩 淋 巴 腺)	多 数	> 1,000
	腸 間 腺 (淋 巴 腺)	多 数	> 1,000
■■■■	肋 骨 (淋 巴 腺)	多 数	100~10
	鎖 骨 下 (淋 巴 腺)*	多 数	100~10
■■■■	腰 筋 (胸 椎 カリエス)	1~2	10
■■■■	後 腹 壁 (淋 巴 腺)	多 数	< 10
	頭 部 (頭 骨 カリエス)	1~2	< 10
■■■■	頭 部 (淋 巴 腺)	0	1.25
■■■■	横 隔 膜 下	稍 多 数	< 5
■■■■	胸 椎 (胸 椎 カリエス)	稍 多 数	< 5

\* いずれも頸静脈に通じていた。

髄液においては脳所見と耐性の関係は第3表の如く、膿苔または膿瘍の存在した例ではいずれも耐性が高くなっている。検査材料は剖検時頭蓋腔内から採取したものを、いずれも前述の如く一度分離培養したもので集落数は大体 1,000 以下である。従つて耐性が 10γ 以下であつた例では、その中に耐性菌は混じていなかったといえるが、耐性を示した3例ではその耐性を定量的には測定していないので、中に1個でも耐性菌があればその耐性菌の耐性が現れるわけである。

肺と腎臓の菌の耐性は第4、5表の如く、空洞からの菌は12例中10例に於て耐性を示し、内耐性菌の割合をしらべた4例共かなり高率に耐性菌を示している。

膿瘍では、殆ど大部分の菌が耐性が高いもの、たとえば古川の腰筋膿瘍、腸間膜膿瘍の如きもの、極く少数の菌だけが耐性菌であるもの、たとえば菌部の後腹壁膿瘍と、全然耐性菌の見出されないものがある。

#### 4 考 察

肺の空洞の菌が耐性の高いことは、空洞を有する患者

において耐性が高くなりやすいとの Howard 等<sup>(6)</sup>、Howlett 等<sup>(7)</sup> の報告と一致する。そして定量的に耐性をしらべた例では、いずれも高率に耐性菌が見出された。空洞中で耐性菌が見出されやすいことは、空洞中では結核菌の増殖が極めて盛んで、従つて「ス」耐性の高い変異株が出現しやすく、いわゆる耐性の増加は耐性株の出現と、その耐性株の増加が主体であるとの考え<sup>(8)</sup>を認容するならば、空洞中へは「ス」がそれ程高濃度ではないが、数γ から+数γ 程度常に浸出すること<sup>(9)</sup>と併せ考えれば容易に説明出来るであろう。

腎臓においては2例の空洞から耐性菌を証明した。

膿瘍で耐性の高いものと低いものがある。この中で頸静脈に通じていた2例では耐性が高くなっていることは、これらの膿瘍が常にある濃度の「ス」にひたされていたことによつて説明される。事実岩波の頸部膿瘍の膿中には剖検時「ス」を説明し得た。また淋巴腺(乾酪化したものをも含んで)へはかなり「ス」は移行するらしい<sup>(10)</sup>。当院外科山下氏<sup>(10)</sup> は肋骨周囲膿瘍、腋窩膿瘍の膿への「ス」筋注による「ス」の移行、並びに膿瘍への

「ス」の注入の際、「ス」の血中への移行を測定したが、膿瘍によつて「ス」を透過しやすいものと難しいものがあることが知られた。この膿瘍における「ス」耐性の差は「ス」浸透の難易のみによるのではない。勿論「ス」を全然透過しなければ耐性菌の生ずる機会はないわけであるが、菌の極く少数しか証明されない。従つて菌の増殖の盛んでない膿瘍（たとえば長谷川の頭部膿瘍）では耐性菌は出現し難いと考えられる。

すなわち空洞の場合でも同じであるが、耐性菌の増加を促す要約の第一は、菌の増殖が極めて盛んであること、すなわち増殖が盛んであれば耐性の高い変異株が出現しやすいからである。第二にはその部位が常にある程度の濃度—数 $\gamma$ から20 $\gamma$ 程度—の「ス」にひたされていることの二つが主であるといえると思う。

ところで菌部における3つの膿瘍が、いずれも淋巴腺が乾酪化したもので、かつ多数の菌を塗抹並びに培養で証明しながら、耐性菌の出現率に著しい差のあることについては、この二つの要約のいずれが主たる役割をなしているか、更に検討を要するであろう。

髄液では定量的に耐性を測定した例は一例もないが、膿苔乃至膿瘍の存在している例において耐性が高くなつていた。このことはやはり菌の増殖と関係があると考えよう。

ところで名和、尾崎の肺及び脾臓の粟粒結節から分離した菌が、各集落共耐性菌である事実に関しては、これらの粟粒結節において耐性菌が出現したということを否定する何等の根拠もない。しかし前者では腎臓の空洞に、後者では第三脳室下の膿瘍に耐性菌産生の母地を有している。これらの肺及び脾臓の病理組織学的検査において(当院病理大橋博士による)、治癒した病巣と新鮮な粟粒結節を認めるということは、感受性菌による病巣は治癒し、新鮮な病巣は耐性菌が上記耐性菌産生母地から移行して惹起したものであるかも知れないとの仮定を許すものではなからうか。

同一人で体の部位によつて耐性菌の出現率に差のあることは、前述の菌部の外、古川、名和、尾崎、湯沢の例で明らかである。名和の例では他の部位の菌の大部分が高耐性菌であるに拘らず、髄液からは感受性菌しか見出し得なかつた。また湯沢の例でも同じであるが、脳膜炎が起つておれば、筋注によつても低濃度ながら髄液に「ス」は移行するものであり、かつまた直接に髄腔内に「ス」が注入されているから、この部位の菌は常に「ス」に浸さ

れているのに拘らず、「ス」耐性菌が見出されなかつたのは、前述したように、菌の発育増殖の盛んな換言すれば耐性菌の産生母地に乏しかつたためではなからうかと考えられる。

## 5 結 論

(1) 「ス」治療を受けた患者の体の部位によつて「ス」耐性菌の出現率に著しい差があり、ある部位では大部分が耐性菌であるのに、他の部位では耐性菌が見出されない場合がある。

(2) 一般に空洞は、肺でも腎臓でも耐性菌が出現しやすい。

(3) 髄腔内では、脳底、脳室に膿苔または膿瘍を有する場合には耐性菌が現われやすいようである。

(4) 膿瘍では耐性菌の出現しやすいものと、出現し難いものとある。

(5) 以上から耐性菌の出現及び増加を支配する要約の主なもの、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「ス」によつてひたされていることであると考えられる。

終りに御指導並びに御校閲を賜つた院長坂口康蔵博士、御指導御校閲を賜り、かつ剖検時諸材料を自由に採らせていただいた病理主任大橋成一博士に感謝する。

## 引用文献

- (1) McDermott, W. et al., Ann. Int. Med., 27, 769, 1947.
- (2) Crafton, J., and Mitchison, D. A., Brit. Med. J., 1009, 1948.
- (3) Pfuetez, K. H. and Pyle, M. M., J. A. M. A., 139, 634, 1949.
- (4) 小酒井、結核、25, 317, 1950.
- (5) 小酒井、日本医事新報、1355, 3, 1950.
- (6) Howard, W. L., et al., Am. Rev. Tuberc., 59, 391, 1949.
- (7) Howlett, K. S., et al., Am. Rev. Tuberc., 59, 402, 1949.
- (8) 小酒井、綜合医学、7, 14, 30, 1950.
- (9) Steenken, W. et al., Am. Rev. Tuberc., 56, 403, 1947.
- (10) 山下、日本医事新報、1385, 15, 1950.