

ストレプトマイシンの耐性出現と病型並びに結核菌の消長について

日本鋼管清瀬浴風院
中村善紀

(昭和26年7月30日受付)

緒言

結核症に対してストレプトマイシン(SM)が劇的な効果を表わすことは既に本邦における文献にも多数報告されている。その後SMの効果にも一定の限界のあることが明らかにされ、且つ耐性菌の出現について我々は反省すべき時期にきている。

余は昭和24年以来SM 40g 投与した患者について耐性菌出現と病型及び喀痰内結核菌の消長を検索した。又最近は入院して来る患者が屢々無計画にSMの投与を受けている。かかる不規則なSM投与によつてSM耐性菌が出現しているや否やを調べた。このことは入院後の治療に重大な関係があるからである。以上聊か興味ある成績を得たので茲に報告する。

1 実験方法

培地としては小川氏¹⁾ 3%第一磷酸加里培地を使用した。別にソートン培地にSM 1000γ, 100γ, 10γ, 1γ, 0γを稀釈しておいて、小川培地内の凝水を捨て、上記SM加ソートン培地1cc宛分注する。喀痰は小川氏の定量培養法に従つて4%NaOH液で平等稀釈してその0.1cc宛をSM培地に植えて斜面台に水平に保つと、液体部は斜面に層をなして重なる。これを密栓して孵卵器内に4週間培養して成績をみた。SM 1γ以下で発育した菌を感性菌とし、10γ以上に発育した菌を耐性菌とした。本法によつてH₂RV株は1γの感性菌で、SM未投与患者の菌は総て1γあるいはそれ以下の発育であつた。耐性検査はSM投与前から、投与期間、治療終了時及びその後も適時行つた。

喀痰内結核菌は耐性菌と感性菌と混合している場合が多い故に、その割合をも検査した。その為に対照試験管内の集落数とSM最高濃度で発育した耐性菌の集落数を比較して混合割合をみた。William E. Dye²⁾の方法に従つて対照集落数の25%迄の発育を(+), 50%迄を(++)、75%迄を(+++)以上を(++++)とした。

2 成績

SM 40g 投与患者の耐性菌出現

A 病型殊に空洞と耐性

SM 1日1g 40日間、又は1日0.5g 80日間総量40g 投与されたものは59例中24例で、これ等患者の病型、菌の消長及び耐性出現の状況は第1表に示す如くである。

この中2名だけがSM投与中気胸を行つているが、他は治療中外科的処置を行つていない。表に示すように肺病巣からみると気管支肺炎性及び乾酪肺炎性肺結核が12名、硬化性肺結核4名、混合性肺結核7名、血行性肺結核1名で、空洞を有するものは24名中20名(83.3%)の多数であつた。重症15名、中等症8名、軽症1名である。肺外結核としては腸結核、喉頭結核、気管支結核、腎結核、関節結核等を合併しているものもあつて、SM治療の目的は粘膜結核である場合が多かつた。効果の有無は主目的たる結核症の可否によつて決定した。

病型の上から耐性の頻度をみると、乾酪肺炎性及び気管支肺炎性の群では空洞保有率も多く耐性出現率は75%、混合性群は全例空洞を有していて85.7%に耐性を獲得している。硬化性群では25%であつて、全体として66.6%が耐性菌となつている。しかも100γ~1000γの高度耐性となつているものが81.3%である。空洞とSM耐性の関係をみる為に30g以上使用した38例について観ると、空洞あるものは65.6%、空洞のないものでは16.7%に耐性が現れている。すなわち空洞は耐性菌産生の温床であるかの感がある。SM 40g投与後における耐性菌量の割合は第1表に示す如くである。

B 喀痰内結核菌の消長と耐性菌出現との関係

喀痰内結核菌の消長はSM投与期間及び治療終了1ヶ月間は隔日あるいは3日毎に検鏡しガフキー号数で示した。

第1図は11例についてガフキー号数を図示し耐性出現とを比較した。SM投与前に菌がみえたものでも、SM治療開始後間もなく菌が陰性となり、治療終了後も1ヶ月位迄陰性を続けるものはその後菌が検出されても耐性菌はみられない。すなわち第1図の第1, 2, 3, 5, 及び26例の如きがこれである。SM投与前に菌が常に検出され、治療開始後も依然としてガフキー号数も低下しないような場合(第7及び25例)あるいは著しく減少するが陰性化しない場合(第4, 20, 及び21例)は高度の耐性となることが多い。一般に喀痰内結核菌の消失は急速に起るものではなく、陰性の日が続く間に陽性の日があつて徐々に陰性化するのが普通である。月1~2回の検痰で陰性であるからといつて非開放性と診断するのは早計である。このことは培養の場合でも同じで第

第 1 表

症例	性別	胸部X線像	合併症	程度	SM投与量 SM投与法	効果	耐性(菌/割合)
1	男		肺結核 肺頭結核	重	10 1g 40g - 40g	+	1γ (前) 1γ (後) 1γ (計検肺内)
2	男		肺結核 肺頭結核 喉頭結核	重	10 1g 40g - 40g	+	1γ (前) 1γ (1.5M) 100γ (1.5M) 100γ (4.0g) 100γ (1.5M)
3	男			中	10 1g 40g - 40g	+	1γ (前) 1γ (30g) 1γ (40g) 1γ (2.7M)
4	男		肺頭結核	重	10 1g 40g - 40g	+	1γ (前) 100γ (12g) 100γ (20g) 100γ (40g) 100γ (1.5M)
5	男		気管支結核	軽	0.5g 40g - 2g } 40g 0.5g (前) - 2g } 40g	+	1γ (前) 1γ (後)
6	男			中	10 1g 40g - 40g 10 1g 10g - 10g	+	1γ (2.7M) 10γ (2回後)
7	男			重	10 1g 40g - 40g 10 1g 40g - 40g	+	1000γ (後) 1000γ (6.7M) 1000γ (2回後)
8	男			重	10 1g 2 1/2g } 40g 30 1/2g 1.9g } 40g	-	1000γ (1回*)
9	男			重	10 1g - 40g	+	1γ (25g) 1γ (1.7M)
10	男		肺結核 肺頭結核	重	10 1g - 40g	+	100γ (9.7M)
11	男			重	10 0.5g - 40g	+	10γ (2.7M)
12	男		肺結核 肺頭結核	中	10 0.5g - 40g	+	10γ (1.7M) +
13	男			重	10 0.5g - 40g	+	>100γ (2.7M) +
14	男		喉頭結核	中	10 0.5g - 40g	+	1γ (2.7M)
15	男		肺結核	重	10 0.5g - 40g	+	1000γ (2.7M)
16	男		肺結核 肺頭結核	重	10 0.5g - 40g	+	1000γ (1.7M) +
17	男		喉頭結核	中	10 0.5g - 40g	+	1γ (1.7M)
18	男			中	10 1g - 40g	+	1000γ (後) +
19	男			重	10 1g - 40g	+	1γ (後)
20	男			重	10 1g - 40g	±	1γ (前) 1γ (10g) 10γ (20g) 1000γ (40g)
21	男			重	10 1g - 40g	±	1γ (前) 1γ (10g) 10γ (20g) 100γ (40g)
22	男			中	10 1g - 40g	+	1γ (前) 1γ (10g) 10γ (20g) 100γ (40g)
23	男			中	10 1g - 40g	+	100γ (5.7M)
24	男		喉頭結核 肺頭結核	重	10 1g - 40g	-	100γ (30g) 100γ (40g)

26 例の如きはそれである。

菌の消長を詳細に検索し得た 45 例について耐性出現率を第 2 表に示した。すなわち菌の消長を表の如く四群に分け、SM 投与中及び治療終了後 1 ヶ月間の成績はそれぞれ検査回数のおよそ 1/3 以上引続き陰性であったものを (-) とした。第一群では 64% が、第二群では 50% が、第三群では 20% が、耐性を獲得している。すなわち菌が陰性化する程耐性菌出現率も減少してくる。又第一群で 16 例の耐性獲得者中高度耐性 (100~1000γ) は 14 例の多数で 1000γ になつたものは 10 例に達している。第二群第三群になるにつれ耐性度も低下してくる。

第 2 表 SM 耐性と結核菌の消長

菌の消長	第一群		第二群		第三群		第四群		計
	前	後	前	後	前	後	前	後	
	+	+	-	+	-	-	-	-	
1000γ	10	16	1	0	0	0	0	11	
100γ	4	64.0%	3	4	1	2	0	8	
10γ	2		0	0	1		1	4	
1γ								22	
計	25		8		10		2	45	

SM 投与量と SM 耐性

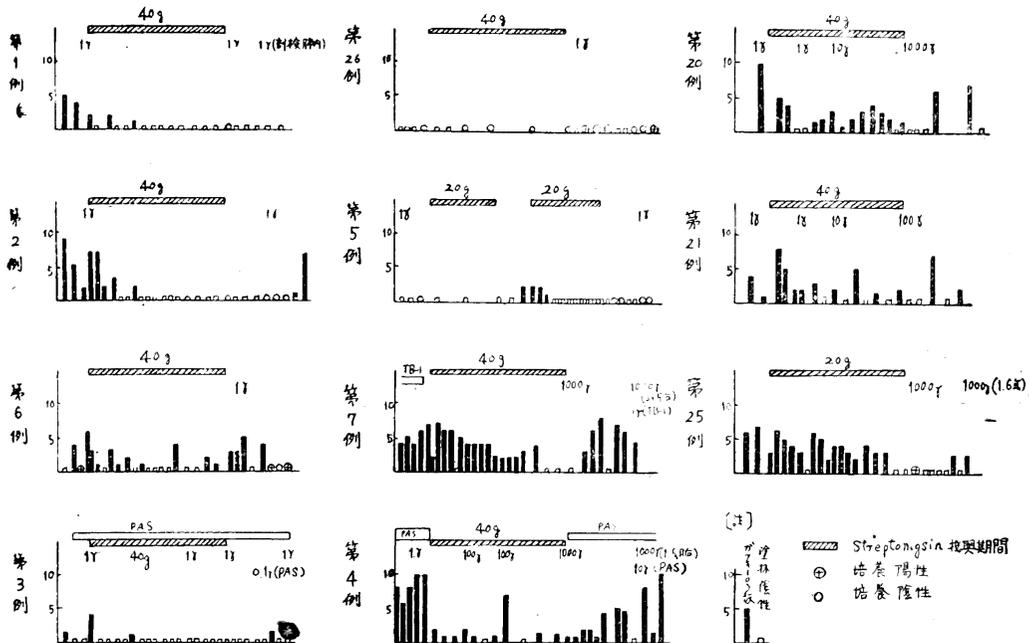
我国では SM の使用は配給制度の下にあつて自由に投与できない。にも拘らず正規外に SM が広く使用されている場合が多い。最近入院してくる患者は既に SM 投与を受けている場合が多い。しかも 1~2g、5~10g の少量の者や、他方には 60~90g の大量投与をされているものもある。かかる SM の無計画な投与によつて耐性が出てくるであろうことは想像される。

第 3 表は SM 5~20g 投与群、30g 投与群、40g 投与群、60g~ 投与群に分けその病型と耐性とを比較したものである。5~20g 群では 23.6%、30g 群では 22.2%、40g 群では 66.6% と耐性出現率は上昇して前者の 3 倍になつている。60g 群では 80% と急増している。SM 投与量の多いもの程耐性出現率も大となつていることは先人の報告と軌を一にしている。

考 按

SM 耐性試験の方法は各人各様の方法を以つて行つてゐる。しかし SM は熱に対し易熱性で Sidney Bernstein 等⁷⁾は SM を固形培地に入れ加熱凝固すると 90°C 1 時間では力価が落ちると。G. P. Yaumann 等⁸⁾はメジウム中に含まれる SM は熱によつて 55% が破壊されると。余⁵⁾の行つた実験でもブイヨン中の SM は 100°C 5 分で著しく力価が低下する。すなわち SM をメジウム中に混合

第 1 図 SM 投与による喀痰中結核菌の消長と SM 耐性の関係



して加熱することは力価を低下させ、価が異なる恐れがある。培養方法もまた Cora Rustowen 等⁹⁾ William E. Dye²⁾ 及び L.J. Sides⁶⁾ は一度菌を増殖させて後耐性検査を行う間接法で行っている。余は日常分離培養に用いている小川氏 3% 酸性培地を用い、これに SM 加ソートン培地を重層する方法で、喀痰を直接耐性検査を供した。本法は日常多忙な臨床家には便利である。

SM 40g 投与された 24 名中耐性出現率は乾酪肺炎性及び気管支肺炎性肺結核では 75%, 混合性 85.7%, 硬

第 3 表 SM 耐性と病型

S M 耐 性		1γ	10γ	100γ	1000γ	計
5 20 g	乾酪肺炎性及び気管支肺炎性肺結核(空 4)	4(4)	1	0	0	5
	硬化性肺結核(空 7)	8(6)	1(1)	0	0	9
	混合性肺結核(空 5)	2(2)	0	2(2)	1(1)	5
	結節性肺結核(空 0)	2	0	0	0	2
計		16	5(23.6%)			21
30 g	乾酪肺炎性及び気管支肺炎性肺結核(空 2)	1(1)	0	1(1)	0	2
	硬化性肺結核(空 1)	2(1)	0	0	0	2
	混合性肺結核(空 3)	2(2)	0	1(1)	0	3
	結節性肺結核(空 0)	1	0	0	0	1
	血行撒布肺結核(空 0)	1	0	0	0	1
計		7	2(22.2%)			9

40 g	乾酪肺炎性及び気管支肺炎性肺結核(空 10)	×	2(2)	4(3)	3(3)	12
	硬化性肺結核(空 2)	3(1)	0	0	1(1)	4
	混合性肺結核(空 7)	1(1)	1(1)	2(2)	3(3)	7
	血行撒布肺結核(空 1)	1(1)	0	0	0	1
計		8	16(65.6%)			24
60 g 以上	乾酪肺炎性及び気管支肺炎性肺結核(空 2)	0	1(1)	0	1(1)	2
	硬化性肺結核(空 1)	0	0	1(1)	0	1
	混合性肺結核(空 2)	1(1)	0	0	1(1)	2
計		1	4(80%)			5
総 計		32	27(45.8%)			59

註) ×PAS, SM併用例, () は空洞を有する者
 化性 25% で、全体として 66% であつた。この中 100~1000γ の高度耐性を獲得したものは 81.5% であつた。又空洞あるものは 65.6%, 空洞のないものでは 16.7% に耐性がみられた。SM 耐性と空洞との関係については R. S. Mitchell¹⁰⁾ は空洞あるものは 40%, ないものは 11% に耐性がみられ、空洞の大きさもその一因子であるという。Kirby s. Howlett¹¹⁾ は「42g 或はそれ以上 SM 治療を受けたもので、SM 耐性出現の危険は個々の治療を管理するより結核病型をもつと嚴重に比較して治療すべきである。純粋な乾酪変性あるいは空洞の有無が耐性出現の重大な因子である」と。A. Meyer¹²⁾ は空洞内に急速に耐性菌が出現する故、障碍のない孤立性空洞は SM

の適応でない。Edgar M. Medlar¹³⁾, S. Bernstein⁷⁾等は剖検肺の空洞内菌の耐性は生前の喀痰内菌の耐性と一致し、他の部分の菌は感性菌であると。塚原¹⁴⁾等は空洞を有する 19 例中 63.2% が抵抗を得ているという。これ等の成績は余の成績と概ね一致している。

SM 投与量と耐性出現の文献としては、K. S. Howlett¹¹⁾は 1 日 1.8~2g 120 日投与した者では耐性 29%、1 日 1g 42 日投与した者では 28% で SM 投与期間の短縮は耐性菌出現を低下させる目的に有効でないといっている。余の成績では SM 投与量の大きくなるにつれ耐性出現率も大となつている。しかも 12 日で既に耐性が現れ、20g で 100% に達した例もある。L. J. Sides⁶⁾は感性から耐性になる平均日数は 11 日であつたという。

SM 治療中喀痰内菌を隔日検査して急速に陰性化し、治療終了後もこれを続けている患者は耐性になることが少い。これに反して SM 治療中菌が減少しなかつたり、減少しても陰性化しない場合には耐性菌になる傾向が多い。塚原¹⁴⁾等は結核菌の抗「ス」性発現と臨床所見との間には耐性発現の時期と前後して喀痰中結核菌の増加したものが約半数にみられたと。

SM 治療に当つては結核菌の消長と病型(殊に空洞)と耐性菌出現との三者は相互に密接な関係がある。乾酪肺炎性乃至気管支肺炎性結核で空洞を有するものは SM 治療によつて菌は消失せず、かゝる者は耐性菌が出現してくる。換言すればレ線写真を観察することによつて耐性出現を予想し得るであろう。又 SM 治療中の結核菌の消長によつても耐性を予想し得るであろう。

結 論

1) SM40g 投与では乾酪肺炎性及び気管支肺炎性肺結核に耐性菌出現率が高い。しかも高度耐性の菌が多い。空洞のあるものは 60% に、空洞のないものは 25% に耐性が出現した。

2) SM 少量投与群(5~20g) は耐性出現少く、大量投与群(60g以上)では大部分耐性となる。

3) SM 治療中喀痰内結核菌が陰性化しないものは耐性になり易い。SM 治療中及び終了後陰性を続けるものは感性菌の事が多い。

4) レ線像上乾酪肺炎性乃至気管支肺炎性で空洞があり、且つ SM 治療中喀痰内菌の陰性化しない時は耐性を獲得してくる。空洞が認められず、菌が陰性化する場合には感性菌のことが多い。

本研究に対し三友院長の御教示と御校閲を深謝する。本研究の要旨は第 26 回日本結核病学会において報告した。

文 献

- 1) 小川辰次：結核，25巻，3号。
- 2) William E. Dye：Am. Rev. Tbc 61, 719, 1950.
- 3) 小酒井望：結核，25巻，9.10.11号。
- 4) 三友・中村・五十川：日結，3号，121頁Ⅹ巻。
- 5) 中村善紀：日結，12巻，Ⅺ巻。
- 6) L. J. Sides：Minutes of the Seventh SM Conference, 1949, p20.
- 7) Sidney Bernstein：Am. Rev. Tbc 62, 101, 1950.
- 8) Guy P. Yaumann：Am. Rev. Tbc 61, 569, 1951.
- 9) Cora Rustowen：Am. Rev. Tbc 61, 705, 1950.
- 10) R. S. Mitchell：New England J. Med 22, 241, 1949.
- 11) Kirby S. Howlett：Minutes of the Seventh SM Conference 1949, p16.
- 12) A. Meyer：Am. Rev. Tbc 62, 75, 1950, abstracts.
- 13) Edgar M. Medlar：Am. Rev Tbc 63, 449, 1951.
- 14) 塚原・伊沢・阿部：結核，25巻，9.10.11号。