

TB 1 治療による喀痰内結核菌数の消長と

TB 1 耐性菌の出現増加の関係

国立東京第一病院検査科 小 酒 井 望

内 科 三 上 次 郎

” 中 島 三 郎

(昭和 27 年 3 月 10 日受付)

先に小山と私ども²⁾は、TB 1 治療によつてかなりの割合に TB 1 耐性結核菌が出現すること、及び高耐性の菌も現れること、並びに 4 例について TB 1 治療の経過を追つて耐性菌の出現増加の状態を報告し、TB 1 治療における結核菌の TB 1 耐性増加はストレプトマイシン (SM) の場合と同様耐性菌の出現増加にあることを結論した。その後 TB 1 治療による耐性菌の出現についていくつかの報告^{3) 4) 5)}が見られるが、その耐性増加の機序は SM の場合程には未だ研究されておらず、又耐性の持続性について疑問を持つ人もあり、今後さらに考究すべき余地が残されている。私どもは、明らかに空洞を有し、かなり多くの菌を喀出している患者 10 数例について、TB 1 治療の経過を追つて喀出菌数及び TB 1 耐性菌の出現増加の状態を追究し、両者の関係について考察した。

1 実験方法

1) 喀痰内生菌数の測定

1 日量の喀痰について小川氏の定量培養法を用いて測定した。1 日量の喀痰を痰コップにとり、4% 苛性ソーダ液を加えて 4~10 倍量とし、充分攪拌均質化し、それを 4% 苛性ソーダ液で 10 倍稀釈し、適当な稀釈段階を 2, 3 段階とり、その 0.1 cc ずつを各々 4, 5 本の 3% KH₂PO₄ 培地 (小川培地) に接種、37°C 30 日後の集落数を、かぞえ得る稀釈倍数のところにかぞえ、1 日量の痰中の生菌数を換算した。喀痰量の著しく少ない患者では、毎日の喀出菌数に著しい差が認められる場合もあるが、私どもの選んだ患者はいずれも喀痰量が比較的多かつたので、1 日量をとるとその消長を観察できると考えた。事実喀痰量の多い 2 例について、毎日約 1 週間喀出菌数をしらべたところ、殆んど差を見なかつた。この測定法によると 10 倍以上の差がなければ、有意な差とはいえないと考えられる。

菌数の測定は、治療開始時はほぼ週 1 回、以後は月 1, 2 回行つた。

2) 喀痰内結核菌の TB 1 耐性測定

すでに報告したように、TB 1 を含んだ卵黄寒天培地 (変法占部・山田培地⁶⁾) に喀痰を直接接種する直接測定

法を用いた。培地の TB 1 濃度は 0, 1, 10, 100 γ /cc とし、各濃度 2 本以上ずつ使用し、結果の判定は 37°C 30 日後に行つた。ところで耐性、感受性は何 γ を境とするかについては未だ議論の余地があるが、私どもは 10 γ /cc に発育した場合を耐性菌と考えた。

2 結果

TB 1 は 1 日約 0.1 g を内服せしめ、1 例のみは空洞内注入をも併用した。

TB 1 治療による喀痰内結核菌数の消長は大体 3 つの型に分けられるように思う。すなわち

- I 型 2, 3 月で著しく減少し、そして再び増加する
- II 型 極めて徐々に減少する。そして再び増加するものもある。
- III 型 殆んど変化を認めないが、或いはむしろ増加する。

この喀出菌数の消長と耐性菌の出現増加の状態との関係を図示すると、第 1, 2, 3 図となる。

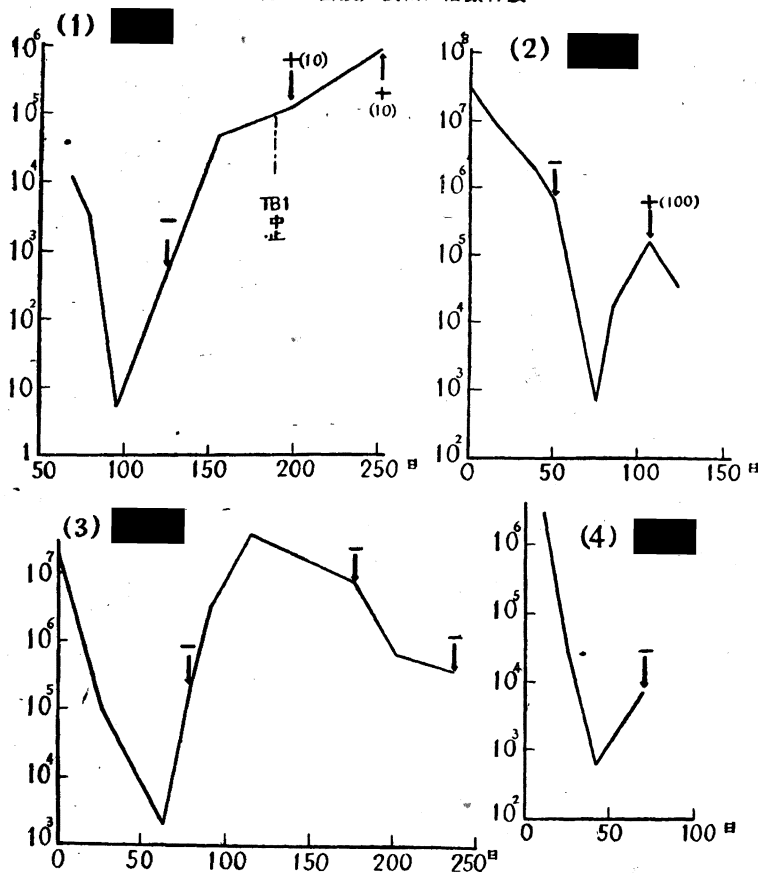
図で +(10), +(100) と記してあるのは 10 γ /cc 又は 100 γ /cc の培地に発育する菌が認められるようになったという意味である。又 III 型の中に胸廓成形その他外科手術を行つた 2 例が加えてある。外科手術後 1 時喀出菌数が減少しているが、時日の経過とともに再び増加している。例数の少い II 型を除いて I, III 型とも耐性菌の出現を認めたものもあれば、認めないものもある。興味深く感ぜられるのは、I 型では菌数が最少となつて再び増加し始めてから耐性菌が見出されているが、II 型では菌数が減少しながら耐性菌の出現増加が認められることである。I 型の ■■■ の例は、菌数が再び増加しているにも拘らず、耐性菌は認められず、III 型の ■■■, ■■■ の 2 例は大量の菌を喀出しながら菌数にも変化はなく、又耐性菌も見出されていない。

なお耐性菌出現の時期は、50 日以後で、100 日を越えた場合に多く見られる。

耐性菌の出現増加を認めた 10 例中、100 γ /cc 以上の耐性菌が認められたのは 3 例であるが、その内空洞内に TB 1 注入を併用した ■■■ は第 1 表に示す如く、100 γ /cc 以上の高耐性菌がかなりの割合に見出されるようにな

第 1 図 I 型

縦軸は菌数, 横軸は治療日数



り, かつ TB1 治療終了後10ヶ月を経過してもなお高耐性菌を喀出し, かつ全体の菌に対する耐性菌の割合にも大した変化がない。(表の直接測定結果の符号については既に報告したから省略する²⁾。

3 考 按

SM治療の際の喀出菌数の消長と耐性菌の出現増加の関係については、篠原⁷⁾の10例についての詳細な報告があるが、TB1 についてはまだ報告が見られない、私どもは先に小酒井がSMの場合に行つたような、全体の菌中の耐性菌の割合を示す耐性の定量的表示⁸⁾はこの場合行ななかつたが、直接測定法によつても大体の割合は推定できること、及びTB1耐性菌が出現しTB1治療に従つて耐性菌の割合が次第に増加する状態は、すでに4例について報告したからここに繰返すことはしない。喀出菌数に殆んど変化が認められない場合、及び喀出菌数が減少して再び増加する場合は、耐性菌の増加によると一応考えられるのであるが、必ずしも耐性菌が出現増加しないにも拘らず総菌数が増加している例もあり、又大量の菌を喀出している患者で、TB1治療によつて菌数の変化もなければ、耐性菌も認められない例が

ある。かかる例については、その菌数の再増加及び菌数に変化を認めぬ原因を耐性菌に帰することができない以上、他に原因を求めなければならぬわけで、今後さらに研究を要しよう。

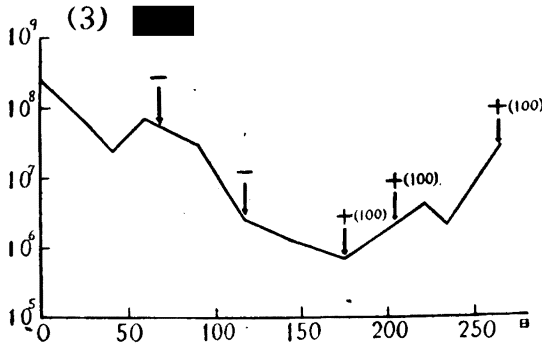
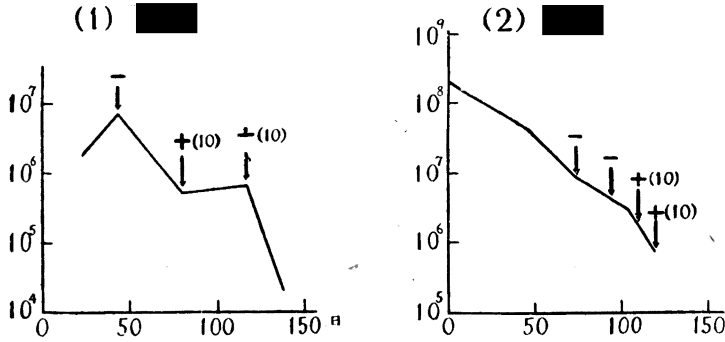
ところで耐性の意義について、ここで一考しなければならぬと思う。すなわち耐性感受性の境界をどこにとるか、及び耐性菌の割合が全体の菌の何%になると臨床的にTB1の効果が認められなくなるかということで、これはSMの場合においてもまだ十分に検討されていない。ましてTB1については全然検討されていない。現在のTB1投与法によると、血中濃度から推定される病巣内濃度はせいぜい数 γ/cc であるから、数 γ/cc 以上は当然耐性菌とすべきであろう。私は一応 $10\gamma/cc$ を境とした。又全体の菌中何%か耐性菌となつたとき、臨床的にその患者がTB1耐性菌となるかについては全然わかつていない。今後検討すべき問題であると思う。

次にTB1耐性菌の耐性の高さは、空洞内に注入した場合を除いて、単に内服せしめた場合でも $100\gamma/cc$ 以上の高耐性菌が現れている。組織内濃度がたかだか数 γ/cc であるのに、かかる高耐性菌が現れるのは、結核菌はTB1に対しPASの場合と異つてSMと同じように

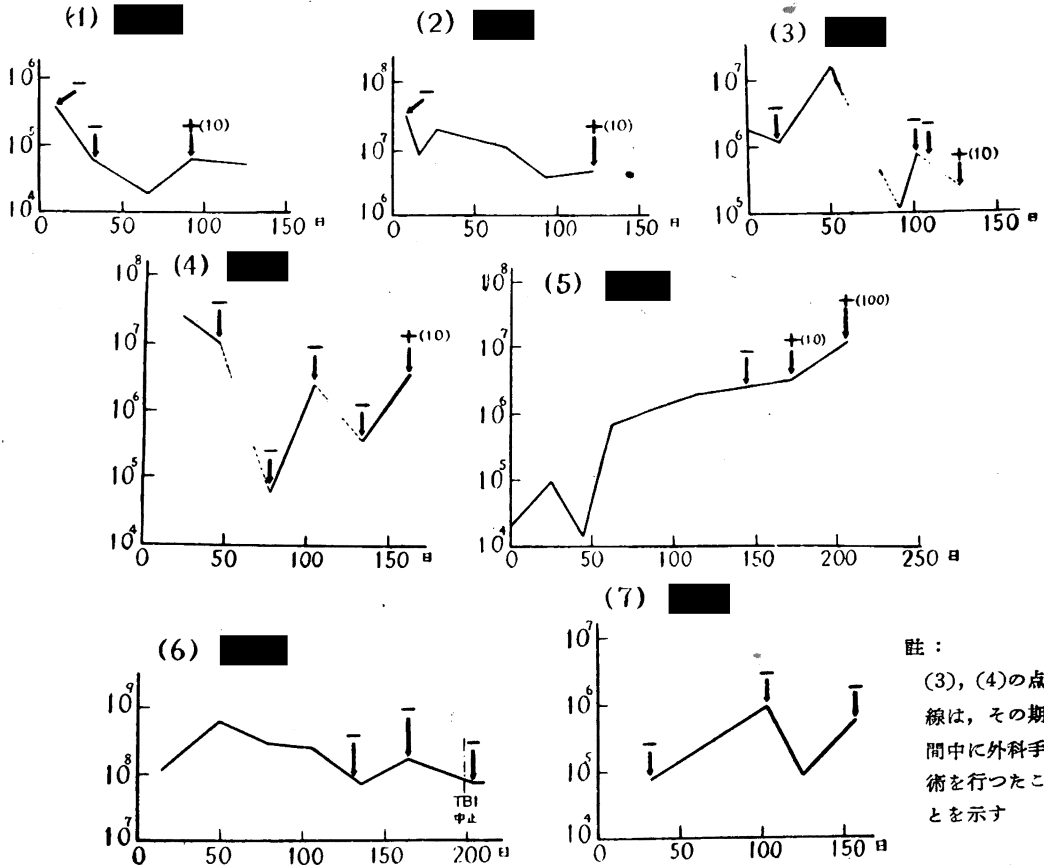
Demerec⁹⁾のいうSM型の耐性増加形式をとるからであると考えられるが、この点については別の機会に報告する。

又1例ではあるが高耐性菌を高率に喀出している患者で、TB1治療終了後10ヶ月を経てもなお高耐性菌を喀出し、かつ耐性菌の割合にも大した変化が認められなかつた。SM耐性を獲得した患者の場合は、治療終了後2年以上を経てもなお耐性を持続していることが報告されており¹⁰⁾、私どもの1人小酒井も数例についてSM治療終了後数ヶ月間耐性菌を喀出し、かつ全体の菌に対する割合にも変化のないことを認めた¹¹⁾。しかしTB1

第 2 図 II 型



第 3 図 III 型



註：
 (3), (4)の点線は、その期間中に外科手術を行ったことを示す

耐性菌が TB1 治療終了後も長く耐性を持続するかどうかは将来検討すべき問題である。

4 結 論

私どもは 15 名の空洞を有し喀痰量も喀出菌数もかなり多い肺癆患者について、TB1 治療の経過を追って喀出生菌数の消長と TB1 耐性菌の出現増加の関係をしらべたところ、菌数は、

I 型 2, 3 月で著しく減少し、再び増加する。

II 型 極めて徐々に減少し、中には再び増加するものもある。

III 型 殆んどし著しい変化を認めないか、或いはむしろ増加する。

の 3 型に分けられ、いずれの型にも耐性菌の出現増加を認めるものと認めないものとある。出

第1表 ■の治療中及び治療後の喀痰内結核菌の TB1 耐性

治療日数	TB1使用量 (g)	各種濃度の TB1 含有培地上の集落の状態			
		0	1	10	100 γ/cc
76	5.6	卅	卅	0	•
175	17.4 (1.8)	卅	卅	13	72
		卅	卅	10	11
201	20.9 (2.6)	卅	卅	卅	卅
		卅	卅	卅	卅
315	26.0 (6.0)	卅	卅	卅	卅
		卅	卅	卅	卅
治療終了後	26.4 (6.4)	卅	卅	卅	卅
〃	〃	卅	卅	卅	卅
〃	〃	卅	卅	卅	卅
〃	〃	卅	卅	卅	卅
〃	〃	卅	卅	卅	卅
〃	〃	卅	卅	卅	卅

備考：1) TB1 使用量の欄で () 内は空洞内注入量を示す
 2) TB1 使用后SMを 12g (1回 0.5g ずつ) 空洞内に注入した

現増加を認めた例では、I型では菌数が再び増加してか

ら耐性菌が認められているが、II型では菌数は減少しながら耐性菌が出現している。

又 TB1 耐性菌が著しく増加した例で、治療終了後10カ月をへてもなお耐性菌が認められ、かつ耐性菌の全体の菌に対する割合にも大なる変化が認められなかつた1例を経験した。

終に御指導御校閲を賜つた院長坂口康蔵博士、並びに種々御教示いただいた内科医長小山善之博士に感謝する

引用文献

- 1) 小山他：日本臨床結核，10，266，1951.
- 2) 小酒井：同上，10，307，1951.
- 3) 三友他：同上，10，435，1951.
- 4) 牛尾他：同上，10，552，1951.
- 5) 勝木：臨床と研究，28，822，1951.
- 6) 小酒井：医療，4，337，1950.
- 7) 篠原：抗研誌，7，33，1951.
- 8) 小酒井：結核，25，317，1950.
- 9) Demerec, M.: J. Bacter., 56, 63, 1948.
- 10) Canada, R. O. et al.: Am. Rev. Tuber., 62, 563, 1950.
- 11) 小酒井：綜合医学，7，1154，1950.

〔訂正〕

第27巻，第7号所載の「結核並びにBCGの均等培養に関する研究(第5報)——原著者 松尾吉恭氏」におきまして、340頁の第2表・第3表(図表のみ)が入れ替つておりましたから訂正致します。

増刷出来!

東大教授 佐々貫之博士 監修

診療百科医典

佐々博士外50大家が各専門部門を担当し、実地診療に重点をおいて編集された名著

- | | | | |
|----|------|--------------------------|----------------------|
| 上巻 | 第一分冊 | 内科総論篇 | (660頁) 定価500円 送費実費 |
| | 第二分冊 | 内科各論篇 | (1,088頁) 定価850円 送費実費 |
| | 第三分冊 | 小児科・精神科篇 | (520頁) 定価400円 送費実費 |
| 下巻 | 第一分冊 | 外科・整形外科篇 | (800頁) 定価650円 送費実費 |
| | 第二分冊 | 産婦人・皮膚性病・泌尿器・耳鼻咽喉・眼科・歯科篇 | (880頁) 定価700円 送費実費 |

発行所 株式会社 東西医学社 東京都中央区銀座西七ノ一 電話銀座(57)2126-2129番 振替口座東京2818番