

イソニコチン酸ヒドラジド治療による喀痰内 結核菌数の消長と耐性菌の出現増加の関係

国立東京第一病院

小酒井 望・三上 次郎・中島 三郎

武正 勇造・石川 哲也

(昭和 28 年 8 月 10 日受付)

肺結核患者にイソニコチン酸ヒドラジド (INAH) を使用した場合、喀痰中菌数の増減と耐性菌の出現増加の間に一定した関係のあることは、ストレプトマイシン (SM), TB1 等の化学療法剤使用の場合と同様であろうことは想像に難くない。小川等¹⁾は菌数の再増加と共に耐性菌が出現するといひ、勝木等²⁾は菌数の消長と耐性菌の出現を 4 型に分けて考察しているが、いずれも菌数の消長は塗抹検査によつてゐる。この塗抹標本による方法では菌数の消長の大凡を推定することはできても正確なことはわからない。これに比べると定量培養法によつて 1 日喀出生菌数を計算する方法³⁾は、既に TB1 治療の際の喀出菌数と耐性菌の出現増加の関係について私共が考察した如く⁴⁾、最良の方法ではないにしても塗抹標本による方法よりもずっと正確であると考えられる。そこで私共は、INAH 単独治療及び INAH と他薬剤の併用の場合の喀痰中菌数の消長をこの方法で測定し、これと INAH 耐性菌の出現増加の間に如何なる関係があるかを考察した。

実験材料及び方法

1) 被検者：空洞を有する肺癆患者で、以前に INAH 治療を受けたことのない 18 名である。これら患者の中に以前 SM, PAS 又は TB1 の単独又は併用療法を受けたことのある者がかなり含まれている。INAH 使用量は 1 日 0.2g 内服。

2) 1 日喀出生菌数の計算法：1 日量の喀痰を採取、定量培養法によつてその中の生菌数を求めた。およそ 7~10 日毎に測定した。方法の詳細は既に報告した³⁾から省略する。

3) INAH 及び他薬剤に対する菌の耐性測定法：INAH, PAS 耐性は、3% KH₂PO₄ 培地に INAH は 0, 0.1, 1, 10, 100γ/cc., PAS は 0, 1, 10, 100γ/cc に含有させた培地を、SM の場合は変法占部山田培地に SM を 0, 10, 100γ/cc に含有させた培地を、1 回に同一濃度培地を 2 本ずつ使用し、いずれも直接測定法によつて耐性を測定した。すなわち薬剤を含有しない対照培地と薬剤を含有する培地の集落の発生状態を比較して耐性菌の全体の菌に対する比率を推定する方法を採つた。比率の推定は第 1 表による。

なお何 γ/cc を以つて臨床的な INAH 耐性、感受性

第 1 表

符 号	集落の発育の状態	定量培養法から計算した天体の集落数
卍	集落が無数で大部分が融合している	>20,000
卍	卍と卍の間	5,000~10,000
卍	集落が多数で融合しているものがある	600~4,000
+	集落が孤立し、且つ 100 以上	100~500
0~100	実 数	—

を区別するかについて議論があるが、私共は既に報告した如く⁵⁾ 10γ/cc に発育した場合を耐性菌とした。

実験結果

INAH 単独治療の場合でも、或いは INAH に他薬剤を併用した場合でも、明らかに喀痰中菌数の減少を認めたもの (すなわち治療前の 1/100 以下になつたもの) と、殆んど減少を認めなかつたか或いは減少の程度が著明でないものに大別される。

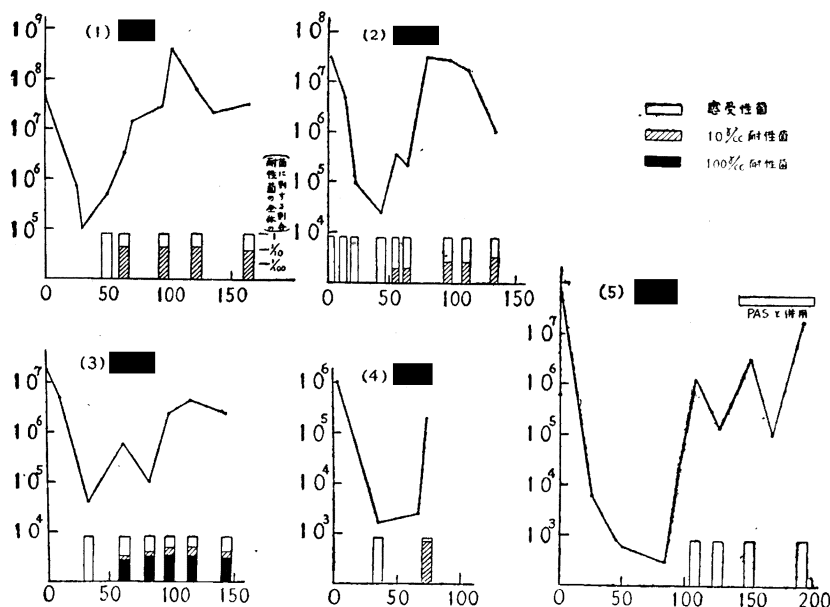
(1) INAH 単独治療の場合 (第 1, 2 図)

(5) ■■■, (12) ■■■ を除いた 10 例においては、菌数の著明に減少したものと然らざるものとの差はあるが、いずれも 30~50 日で菌数は最少となり、後再び増加し、再増加の時期と前後して 10γ/cc 以上の耐性菌が出現し、菌数の再増加と共に耐性菌の割合も増加しているのが見られる。(12)例では菌数の減少の時期はあつたとはいへないが、ほぼ 10~20 日頃に一時僅かばかり減少して再増加したように見え、耐性菌もこの後に出現しているから、或いはこの時が菌数減少の時期であつたかも知れない。この例も含めた 11 例では、菌数が再増加した時には、多少の差はあれ或割合に耐性菌が認められているが、(6)~(9)の 4 例では菌数が減少している時期に耐性菌が見られている。ところで(5) ■■■では菌数の減少が著明であり、しかもかなり菌数減少の時期が続き、100 日を超えて急激に菌数が再増加しているが、10γ/cc 耐性菌はいふ迄もなく、1γ/cc 耐性の菌も見出されなかつた。

(2) INAH と PAS 又は SM 併用の場合 (第 3 図)

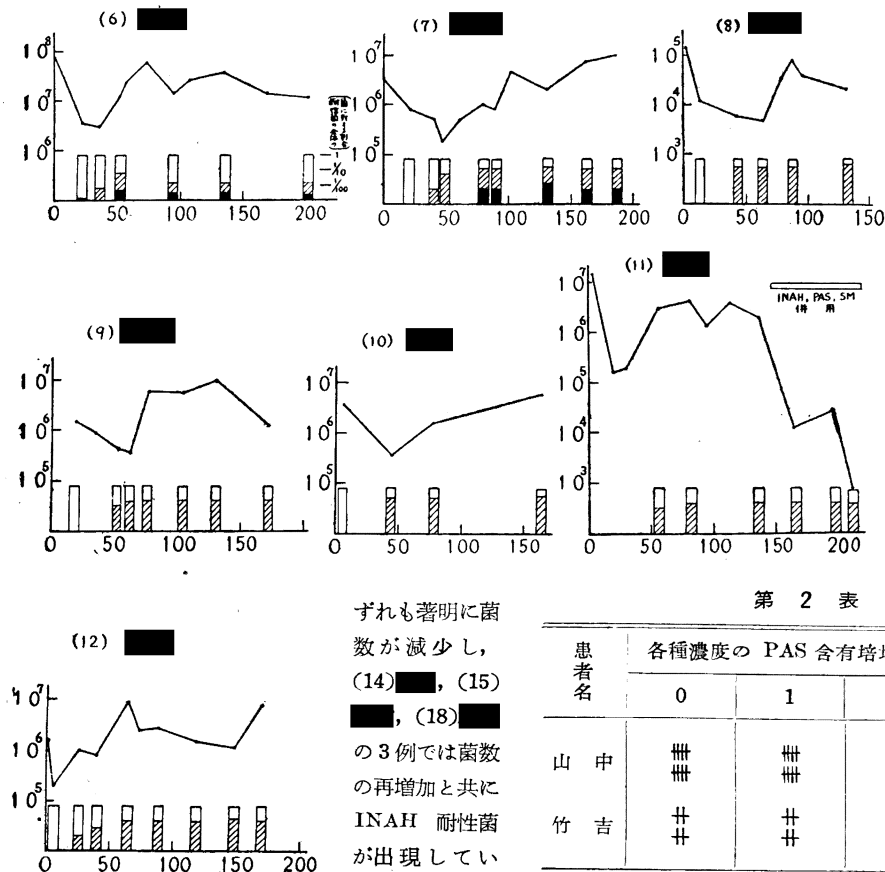
PAS は毎日 8~10g 内服、SM は 1 週 2 日、1 日 1g、2 回分割筋注して併用した。最初から併用した 5 例はい

第1図 INAH 単独治療の場合 (菌数の減少著明なもの)



註 縦軸は菌数、横軸は治療日数を示す。以下の図も同じ

第2図 INAH 単独治療の場合 (菌数の減少の著明でないもの)



いずれも著明に菌数が減少し、(14) (15) (18) の3例では菌数の再増加と共に INAH 耐性菌が出現している。前2例の菌

数の消長は INAH 単独の場合とよく似ている (例えば (2) 例)。この両例は以前にかなり長く、いずれも100日以上 PAS 単独 (又は SM と併用) 治療を行った例であるが、INAH 治療直前 PAS 耐性を直接測定法で測った処第2表の如く 10% に発育する菌は認められなかった。又治療中にも PAS 10% 耐性菌は見られなかった。

(18), (13) の両例では INAH 単独治療の例と比べて菌数の減少が幾分緩徐で、(18) 例の場合は菌数の再増加が INAH 単独の場合よりもかなり遅延している。そして INAH 耐性菌は現れているが SM 耐性菌は見られていない。

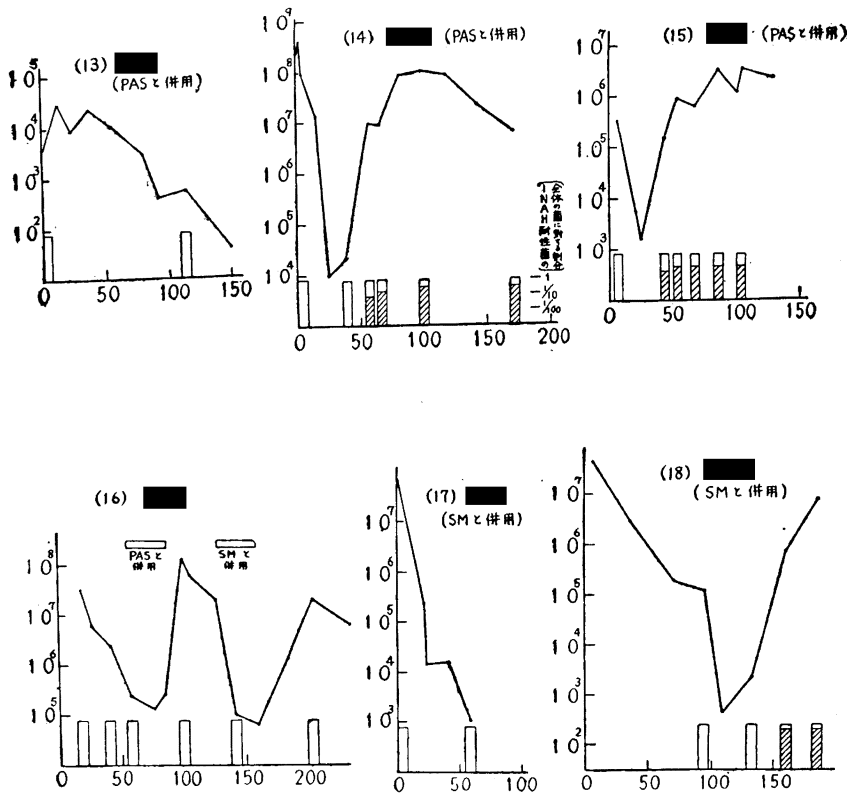
(16) の例では INAH 単独治療でやや菌数が減少しかかった処へ、PAS を併用

第2表

患者名	各種濃度の PAS 含有培地上の集落の状態			
	0	1	10	100%/cc
山中	###	###	0	0
	###	###	0	0
竹吉	##	##	0	0
	##	##	0	0

して菌数がかなり減少したが、PAS 併用中止後再び増

第3図 PAS 又は SM との併用の場合



て、SM、PASを加えて3剤併用した処菌数が激減した。菌数は減少しても INAH 耐性菌の比率には大した変化は見られなかつた。この患者は以前SM治療を受けSM耐性菌が高率に見られた例である。しかしPASには感受性であつた。

考 按

勝木等²⁾は INAH 治療の場合の喀痰を毎日塗抹検査し、100 視野中の平均菌数の消長を観察した処、4型に分けられるとし、I型は2~3週より菌数が減少し、或いはそのまま陰性化するもの。II型は一度減

加し、又 SM 併用によつて再び減少したが、併用中止によつて再増加した。この例では INAH 10%⁹/cc 耐性菌は見出されなかつた(第3表)。又 PAS、SM 耐性菌も見られなかつた。

第3表 (16)例の喀痰内結核菌の INAH感受性

治療日数	PAS 又は SM の併用期間	各種濃度の INAH 含有培地上に発育した集落数				
		0	0.1	1	10	100% ⁹ /cc
18	56日より87日迄 PAS 併用	##	0	0	0	
42		+	1	0	0	0
58		+	0	0	0	0
76		+	48	13	0	0
100	126日より159日迄 SM 併用	+		86	0	0
127		+		76	0	0
142		##		##	0	0
160		##		##	0	0
204		##		##	0	0
		##		##	0	0

少し7~8週頃から増加し、やがて耐性菌が現れるもの。III型は第1週に著明に増加し、3週頃から減少し、あとはII型と大体同じ経過をとるもの。IV型は菌数は多少動揺するが著明な変化はなく、いずれは耐性菌が現れるものとした。これを私共の例と対比すると、氏等は塗抹標本によつて菌数を測定しているのに対して、私共は定量培養によつて1日喀痰出生菌数を計算したのであるから、必ずしも一致する訳ではないが、I型は私共の(17)例で、II型は(1)~(4)、(14)、(15)の6例である。III型は認められなかつた。IV型は(6)~(12)の7例に相当する。この7例では、著明ではないが菌数が減少しているが、塗抹検査では恐らく変化が認められない例である。

次に TB1 治療の場合と比べてみると、私共⁴⁾は TB1 治療における菌数の消長と耐性菌の出現増加の関係を3型にわけた。I型は2、3月で著しく減少し再び増加する型で、この再増加の時期に耐性菌の認められるものがある。II型は極めて徐々に菌数の減少するもの、III型は殆んど変化を認めないもので、この両型で耐性菌の出現したものは100日乃至それ以後であつた。このI型に相当するものは(1)~(5)、(14)~(17)例で、II型は(13)、(18)の両例、III型は残る7例である。勿論 TB1

(11)■では INAH 単独治療によつて幾分菌数が減少し、それが耐性菌の出現とともに再増加したのに対し

の場合と INAH の場合では INAH の方が菌数の減少も急激で、又再増加の時期も早い。そして耐性菌出現の時期も速かである。すなわち INAH に比べて TB1 が遅効性である所以もここにある。しかし TB1 のⅡ型に相当するものは INAH 単独治療では認められなかつた。

INAH 単独治療の場合は(5)、(12)両例を除いた 10 例において菌数は 30~50 日で最少となり、以後再び増加し同時に耐性菌も出現し、又耐性菌の全体の菌に対する割合も次第に増加している。そして耐性菌は(6)~(9)の 4 例における如く未だ菌数が減少している時、ある割合に見出されているものもあるが、これらの例ではすぐ菌数が再増加している。すなわち耐性菌の出現は菌数の再増加を意味するか、或いは少なくとも再増加の前徴であるといえる。(5)は菌数が急激に減少し、暫くの間そのままの状態を維持し、他の INAH 単独治療の場合と比べるとかなり遅れて急に菌数が増加した例であるが、この例では 1Y/cc に発育する菌も見出されていない。血中濃度は明らかに数 Y/cc に達しているのに、1Y/cc に発育する菌すらなくして菌数が急に再増加した原因は理解に苦しむものである。

次に INAH と PAS 又は SM の併用であるが、(14)、(15) 両例では菌数の消長は INAH 単独治療の場合と大差を認めない。すなわち PAS の併用が、どれだけ効果があつたか疑問である。これらの例では以前 PAS を大量に使用しているが、INAH 併用前から使用中もずっと 10Y/cc PAS 耐性菌は見出されていない。勿論これらの患者の PAS 治療前の痰中には 1Y/cc 耐性菌は見出されなかつたのであるから、PAS 長期間使用によつて菌の PAS 感受性が低下したことは確かであるが、一般に認められている臨床的耐性菌はまだ見出されていないにも拘らず、PAS 併用の効果が著明でないのは如何なる訳であろうか。(18)例は SM を間歇的に使用した例であるが、INAH 耐性菌出現の時期、ひいては菌数の再増加の時期が INAH 単独治療の場合に比べると著しく遅延している。SM 併用の効果であると考えてよいであろう。

(16)例では PAS 又は SM 併用によつて菌数が著しく減少し、併用を中止すると直ちに菌数が再増加している。菌の INAH 耐性は、治療開始直後は 0.1Y/cc に発育する菌が認められなかつたのが、PAS 併用開始直後 1Y/cc に発育する菌が高率に見出されるようになった。しかし 10Y/cc に発育する菌は見出されていない。第 2 回目の菌数の再増加は、明らかに SM 併用を中止したためと考えられるが、第 1 回目は PAS 併用中止のためか或いは菌の INAH 感受性が低下したためかわからないが、私共は第 2 回と同様 PAS 併用中止のためではないかと考える。

ここで臨床的な INAH 耐性を何 Y/cc で分けるかに

ついて一考してみる。小川等¹⁾は 1Y/cc を境とし、Petit⁶⁾、Hinshaw⁷⁾は 5Y/cc、堂野前等⁸⁾、私共⁵⁾は 10 Y/cc を境として、まだ意見の一致を見ていない。臨床的な耐性菌とは、通常の薬剤の投与方法で生体内で発育を阻止されない菌である。個体差、病巣の部位による差によつて同量内服しても病巣に作用する薬剤の濃度に差があるが、血中濃度から推定される病巣内濃度は、1日 0.2g 前後の内服では数 Y/cc を超えないであろう。試験管内と生体内は同一に考えるわけにはゆかないが、試験管内で 10Y/cc に発育する菌はまず耐性菌と考えて差支えなからうが、1Y/cc を境としては少し低すぎるといふ危惧がある。或いは 5Y/cc が妥当かも知れないが、この点については今後の研究を要する。

私共が検査の対象とした患者は、いずれも喀出菌数の多い患者で、1例を除いては治療前塗抹検査でガフキー 5~6 号以上の患者ばかりであり、従つて高率に INAH 耐性菌出現を認めたのはいう迄もないが、中には(8)例の如く終始殆んど塗抹陰性の患者であつて耐性菌が出現している例もある。

結 論

私共は 18 例の空洞を有する肺癆患者に INAH 単独治療或いは SM 又は PAS 併用療法を行つて、喀出菌数の消長と INAH 耐性菌の出現増加の関係をしらべた。菌数の消長は定量培養法によつて 1 日喀出生菌数を求める方法によつた。その結果次の結論を得た。

1) INAH 単独治療を行つた 12 例では、菌数が著明に減少したものと菌数の減少が著明でなかつた 2 群に分けられる。いずれでも 30~50 日で菌数が最少となり、やがて菌数が再増加している。そして 1 例を除いては菌数の再増加と前後して耐性菌が認められるようになり、菌数が増加するに伴つて耐性菌の割合が増加した。

2) PAS 又は SM との併用群 6 例では PAS を以前に大量使用したがまだ PAS 10Y/cc 耐性菌の認められない 2 例で、INAH 単独治療の場合と同様の経過をとつた以外は、INAH 単独治療の場合と多少とも相違した経過をたどつた。

終りに御指導御校閲を賜つた院長坂口康蔵博士、内科医長小山善之博士に感謝する。なお本研究に要した費用は厚生省治療研究費より補助を受けた。

文 献

- 1) 小川他：日本医事新報，No. 1477：2744，1952。
- 2) 勝木他：臨床と研究，30：30，1953。
- 3) 小酒井他：臨床病理，1：32，1953。
- 4) 小酒井他：結核，27：432，1952。
- 5) 小酒井他：日本医事新報，No. 1490：3858，1952。
- 6) Petit, A.: Schweiz. med. Wschr., 82: 1266, 1952.
- 7) Hinshaw, H. C.: 昭28年5月，日本医師会特別講演。
- 8) 堂野前他：日本医事新報，No. 1477：2731，1952。