

## パス抵抗性について

特に臨床症状ならびに SM 抵抗性との関係, 治療による  
抵抗性の推移

国立療養所天龍荘 (荘長 中村 健治博士)

伊藤 善朗・近藤 弘

北里研究所

水之江公英

(受付 昭和 30 年 7 月 1 日)

### 〔I〕 緒 言

1946 年 LEHMANN によつてパス (P-Aminosalicylic acid) が発見されたが, パスの抵抗性に関する研究報告はストレプトマイシン (SM) 等の抵抗性の報告と比較するとその数は少数のように思われる。著者の一人伊藤<sup>1)</sup>は SM の抵抗性について, 特に臨床との関係について詳しく報告した。このたびは SM 抵抗性と同様に昭和 28 年来国立療養所天龍荘入荘患者に付きパスの抵抗性を喀痰を材料として検査し, パスの抵抗性と臨床症状との関係ならびに治療中におけるパス抵抗性の推移につき調査したので, その成績をここに報告する。

### 〔II〕 実験材料ならびに方法

昭和 28 年来国立療養所天龍荘入荘患者の早期喀痰を直接法 (岡・片倉培地を使用) によつて培養し, 1 週 1 回観察, 早期に集落を認めたものは 4 週後の成績を, それ以後のものは集落を認めた時に判定, 対照と同程度の集落の発現した単位を以つて, その菌の耐性とし, 10Y 以上を耐性菌とした。なお STEENKEN<sup>2)</sup> の報告にしたがひ, 対照の集落 10 カ以下のものは除き, 351 例について観察した。

第 1 表 菌陽性者の PAS 抵抗性

PAS 使用別	抵抗性 程度				計
	<10Y	10Y	100Y	>200Y	
使用例	302 (91.5%)	17 (3.7%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	330
未使用例	21 (100%)				21
計	323	12	9	7	351

### 〔III〕 実験成績

#### (1) 菌陽性者のパス抵抗性

第 1 表の如くパス未使用の 21 例は全例 10Y 以下であり, パス使用者 330 例中 28 例 (8.5%) が 10Y 以上であつた。これは Sweany, Lichtstein<sup>3)</sup> の 10% (40 例中 4 例) より低率である。

#### (2) パス使用法ならびに使用量と抵抗性との関係

前記 330 例中厳密にパスのみ単独に使用せる 16 例ならびにパスと他の抗結核剤とを併用せる 314 例を選び, その抵抗性との関係を調べた。第 2 表の如くパス単独では 1 例 (6.2%), 他の抗結核剤との併用では 27 例 (8.9%) で杉山<sup>4)</sup> のパス単独 50%, 併用 25% よりはるかに低率であつた。

次に第 2 表の如く, 単独・併用共使用量別に観察すると, 単独使用で抵抗性の現われた 1 例は 500 g 以下であつた。また併用においては使用量の増すにしたがつて, すなわち 500 g 迄は 74 例中 3 例 (4.1%), 500~2000 g では 138 例中 8 例 (5.7%), 2000 g 以上では 102 例中 16 例 (15.6%) と抵抗性例の増加をみた。

#### (3) 空洞像と抵抗性との関係

第 3 表の如く直接撮影にて空洞像の認められなかつたもので 10Y 以上の培地に集落の発生したものは認められなかつた。空洞の数の多いか, 巨大空洞のあるものでは 100 例中 17 例 (17.0%) に, 単に空洞 1 箇見えるものでは 199 例中 11 例 (5.5%) に耐性が認められ, 空洞のあるものはないものより高率であり, 空洞のあるものの中, 数の多いものまたは大きい空洞のあるものが益々高率であつた。

#### (4) 病巣の広さと抵抗性との関係

American Trudeau Society の X 線像的分類にしたがひ病巣の広さを “Minimal”, “Moderately Advanced” “Far Advanced” に分け抵抗性を調べた成績は第 4 表の如し。“Minimal” にはパス耐性者 1 例もなく,

第2表 PAS 使用法ならびに使用量と PAS 抵抗性との関係

PAS 使用法 PAS 使用量 抵抗性程度	単 独 使 用				併 用				総 計
	<500gr	500~2000gr	>2000gr	小 計	<500gr	500~2000gr	>2000gr	小 計	
<10y	8 (88.9%)	6 (100%)	1 (100%)	15 (93.8%) ζp=6.0	71 (95.9%)	130 (94.3%)	86 (84.4%)	287 (91.1%) ζp=1.6	302
10y	1 (11.1%)			1 (6.2%)		5 (3.6%)	6 (59.0%)	11 (3.5%)	12
100y					3 (4.1%)	2 (1.4%)	4 (38.0%)	9 (3.2%)	9
>200y						1 (0.7%)	6 (59.0%)	7 (2.2%)	7
計	9	6	1	16	74	138	102	314	330

第3表 空洞像と抵抗性との関係

抵抗性程度	空 洞 像	(-)	(+)	(++)	計
<10y		31 (100%)	188 (94.5%)	83 (83.0%)	302
10y			4 (2.0%)	8 (8.0%)	12
100y			5 (2.5%)	4 (4.0%)	9
>200y			2 (1.0%)	5 (5.0%)	7
		31	199	100	330

備考：(一)普通撮影にて空洞の見えざるもの  
 (+)同上にて明かに1箇所見えるもの  
 (++)同上にて1箇所以上あるいは巨大空洞像の見えるもの

“Moderately Advanced”では229例中15例(6.5%)，“Far Advanced”では70例中13例(18.6%)で病巣の広がり程耐性の出易い成績を得た。

(5) パス使用による臨床効果ならびにその後の再悪化と抵抗性との関係

パスを使用して臨床的に有効であつたものをパス使用後耐性を調べてみると、耐性を獲得していたものは第5表の如く7.1%(266例中19例)、無効例と思われるものでは14.1%(64例中9例)で臨床的にみて無効であつたものに耐性例が多かつた。またパス使用後耐性を測定し、その耐性の有様とその後の再悪化(死亡を含む)を

第4表 病巣の広さと抵抗性との関係

抵抗性程度	病巣の広さ	Minimal	Moderately Advanced	Far Advanced	計
<10y		31 (100%) ζp=0	214 (93.5%) ζp=1.4	57 (81.4%) ζp=4.6	302
10y			6 (2.6%)	6 (8.6%)	12
100y			6 (2.6%)	3 (4.3%)	9
>200y			3 (1.3%)	4 (5.7%)	7
計		31	229	70	330

注：病巣の広さは American Trudeau Society X線像的分類による

みると再悪化したもので耐性のあつたものは11.2%(ζp=2.3, 186例中21例)、再悪化しないもので耐性のあつたものは4.6%(ζp=1.4, 144例中7例)で明に耐性のあつたものが再燃し易い。

なお使用目的による臨床効果と抵抗性との関係は第6表の如し。使用目的では肋膜炎・鵝胸等胸腔内病変に対する使用、肺内病巣への使用、また単なる発熱・咳嗽・喀痰・菌陰性化に対する使用を「肺結核」とし、「その他」には喉頭・気管・気管支結核、リンパ腺結核、腎・膀胱結核等腸結核以外の肺外結核を含めた。耐性の判定にはすべて喀痰内の結核菌を以つてし、臨床効果は「肺結

第5表 臨床効果ならびに再悪化と抵抗性との関係

PAS 抵抗性 程度	臨床効果		計	再悪化		計
	(-)	(+)		(-)	(+)	
<10Y	55 (85.9%) ζp=4.3	247 (92.9%) ζp=1.5	302	137 (95.1%) ζp=1.4	165 内死亡16 (88.8%) ζp=2.3	302
10Y	6 (9.3%)	6 (2.2%)	12	2 (1.4%)	10 内死亡3 (5.3%)	12
100Y	2 (3.2%)	7 (2.7%)	9	3 (2.1%)	6 内死亡1 (3.3%)	9
>200Y	1 (1.6%)	6 (2.2%)	7	2 (1.4%)	5 内死亡1 (2.6%)	7
計	64	266	330	144	186	330

備考：臨床効果

(-)PAS 使用して無効(其後に耐性測定)

(+)PAS 使用して有効( " " )

再悪化

(-)PAS 使用後耐性測定其後悪化しないもの

(+)PAS 使用後耐性測定其後悪化せしもの

よんだものを有効例とした。また「其の他」においても喉頭・気管支鏡にて病的所見の消褪したもの、淋腺の融解・播種を防ぎ、縮少石灰化したもの、尿・膀胱鏡所見ならびに腎盂撮影にて異常所見のなくなったものを以つて有効とした。「肺結核」で耐性のあつたものは有効例 217 例中14例(6.4%)で、無効例54例中9例(16.7%)より低率であつた。しかし「腸結核」・「其の他」には無効例中耐性例なく、それぞれ有効例 21 例中2例(10.0%)、10例中1例(10.0%)の耐性例があつた。また「手術併用」においても全例有効例であり、有効例18例中2例(11.2%)耐性例があつた。

再悪化 186 例を使用目的と再悪化した病型とで分類してみると第7表の如く、耐性が10Y以下で「肺結核」に使用して有効であつたもので、後に再度「肺結核」に悪化したものは85例(38.7%)で他に比較して多かつたのはSM

第6表 使用目的による臨床効果と抵抗性の関係

抵抗性 程度	臨床 効果	使用目的				計
		肺結核	腸結核	手術併用	其の他	
<10Y	(+)	203(93.6%) ζp=24.4	19(90.0%) ζp=30	16(88.8%) ζp=10.3	9(90.0%) ζp=30	247
	(-)	45(83.3%) ζp=37.2	7(100%) ζp=0	0	3(100%) ζp=0	55
10Y	(+)	5(2.3%)	1(5.2%)	0	0	6
	(-)	6(11.1%)	0	0	0	6
100Y	(+)	4(1.8%)	1(5.0%)	1(5.6%)	1(10.0%)	7
	(-)	2(3.7%)	0	0	0	2
>200Y	(+)	5(2.3%)	0	1(5.6%)	0	6
	(-)	1(1.9%)	0	0	0	1
計	(+)	217	21	18	10	330
	(-)	54	7	0	3	

核」においては、その目的に応じ胸水の消褪、胸腔内膿汁の菲薄化、肺内病巣陰影の消褪あるいは薄くなつたもの、咳嗽・喀痰量のすくなつたもの、下熱したもの等比較的効いたと思われるものを有効例とし、不変例は無効とした。なお「腸結核」においても弛脹熱・下痢・瘧疾・食慾不振のなくなつたものを有効例、不変例を無効とした。「手術併用」(全例胸廓成形手術)にあつては順調な術後経過を保ち合併症を併発することなく三カ月にお

の時と同様注目に値する。耐性のあつたものの内「肺結核」においては有効例14例中12例(85.7%)、無効例9例中8例(88.8%)再悪化し、「腸結核」の有効例2例中1例(10Y)、同じく「手術併用」2例中1例(200Y以上)再悪化し、抵抗性の上つているものの予後の悪いことを物語っている。

(6) 治療中におけるPAS抵抗性の推移

抵抗性例 28 例中死亡、退症および菌陰性化により追

第7表 使用目的とPAS 使用後の再悪化症と抵抗性との関係

再悪化	使用目的		肺結核		腸結核		手術併用		其の他		計
	抵抗性程度	臨床効果	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	
肺結核	<10Y		85	15	7	4	4			2	117
	10Y		2	2							4
	100Y		3	1							4
	>200Y		1				1				2
腸結核	<10Y		11	2	6	1	3		1		24
	10Y		2		1						3
	100Y										
	>200Y			1							1
其の他	<10Y		3				1		1	1	6
	10Y										
	100Y										
	>200Y		1								1
死亡	<10Y		3	11		2			1		17
	10Y			3							3
	100Y		1	1							2
	>200Y		2								2
計		114	36	14	7	9		3	3	186	

第8表 3カ月間のPAS 抵抗性の推移

前回測定時抵抗性程度	3カ月後の状態 治療法	3カ月後の状態				死亡	菌陰性 或退治	小計	計
		<10Y	10Y	100Y	>200Y				
10Y	無	2				2	2	6	12
	PAS	2						2	
	他	2					2	4	
100Y	無	5				1	1	7	9
	PAS	1						1	
	他	1						1	
>200Y	無	3				1		4	7
	PAS						1	1	
	他		1				1	2	

備考：無—耐性獲得より次回耐性測定迄の3カ月間何の薬も使用せざりし例  
 他— " " " PAS以外の抗結核剤使用例  
 PAS— " " " PAS使用例

及し得なかつた11例を除き、17例につき三カ月後に再び耐性検査を施し、その三カ月間の治療内容と耐性程度との関係を第8表に示す。1例前回の耐性検査において200Y以上の耐性を示し、その後パス以外の抗結核剤を使用したもので三カ月後の検査で10Yの耐性を示した以外は16例共感受性に復帰していた。なお感受性復帰を見なかつた1例も、その後三カ月後には感性に復帰していた。

(7) SM 抵抗性との関係

前記パス耐性例28例中SM、パス併用例は27例であつた。その中パスのみの耐性例は17例(63.9%)、SMおよびパス両者に耐性のもの10例(36.1%)で両者に抵抗性のある例は少数であつた。

両者に抵抗性のあつた例は第9表の如く、SMの抵抗性はほとんどが1000Y以上(8例、80%)で100Yおよび10Yが各1例宛であつた。また空洞像との関係は空洞が大きいか多いのが8例(80%)を占め、臨床効果では有効例5例(50%)、無効例5例(50%)と相半ばしたが、予後ではその9例(90%)が再悪化し、両者に抵抗性の発現せるものの予後の悪いことを物語っている。

〔IV〕 考 案

先に小酒井<sup>5)</sup>および小山<sup>6)</sup>はパスの耐性は最も現われ難いと報告しているが、われわれの成績も8.5%でSMに比して低率であつた。また小山<sup>6)</sup>はパスの耐性は出現しても高耐性菌は出現しないと述べているが、われわれは200Y以上の耐性菌を7株検出することが出来た。

次にCarstensen<sup>7)</sup>は通常使用量5~6カ月連続使用しても抵抗性を示すことなしと報告しているが、われわれの成績では500g以下(約3

第9表 PAS 抵抗性と SM 抵抗性, 空洞像, 臨床効果ならびにその後の再悪化との関係

PAS 抵抗性 程度	SM 抵抗性			計	空洞像		計	臨床効果		計	再悪化		計
	10Y	100Y	>1000Y		(+)	(++)		(-)	(+)		(-)	(+)	
10Y		1	5	6	1	5	6	3	3	6	1	5	6
100Y	1		2	3	1	2	3	1	2	3		3	3
>200Y			1	1		1	1	1		1		1	1
計	1 (10%)	1 (10%)	8 (80%)	10	2 (20%)	8 (80%)	10	5 (50%)	5 (50%)	10	1 (10%)	9 (90%)	10

か月以内)でパス単独1例(10Y),他の抗結核剤との併用3例(全例100Y)に耐性例が認められた。これは佐藤<sup>8)</sup>のパス耐性はSM併用の有無にかかわらず獲得され,早きものは3カ月以内の使用においても起るとい報告と一致する。

パスに対する抵抗性の獲得はパスの使用量の増加にしたがつて増し,また空洞のあるものでも大きい,多くの空洞のあるものに又病型の進んだものに出易い成績を得た。全くSMと同様な成績であつて,体内に菌量を比較的多くもつている者に,またパスの作用する時間が長ければ長い程抵抗性は獲得し易いのであろう。

SMの時のようにパスを使用した場合の臨床効果または再悪化に統計学的有意な差の得られなかつた点,またパス単独およびSMとの併用例においてパスの抵抗性の頻度はほとんど変わらない,すなわちパスの抵抗性はSMと併用しても遅延しない点等は,先に Davin & Rogers および河盛<sup>10)</sup>の述べたように,パスはSMの効力増加およびSMの抵抗性出現遅延に役立つもので,それ自体として臨床効果に充分な期待の望めるものでないことを裏書するものと思われる。

また Tempel<sup>11)</sup>はパスに対する抵抗性はSMに比し一時的のものと考えると報告しているが,私の成績でもほとんど全例3カ月後に感性に復帰している。

パス抵抗性のある28例中,両者併用例は27例,その中両者に抵抗性のあるものは10例(36.1%)で, Demerec<sup>12)</sup>等のいう自然的突然変異であるとする,理論上より実際に相当多くのものが出ていることになる。これは Szybalski<sup>13)</sup>等の報告にみられるより遙に多い値であつて,この現象の解明が生体内の抵抗性獲得の一端を捕捉する手段にもなり得るものでないかと考える。この点の検討をさらに進めるつもりである。

## 〔V〕 結 論

(1) パス使用者の330例中28例(8.5%)にパス抵抗性が認められた。

(2) パス単独ならびに他の抗結核剤併用では抵抗性の

出現には差は認められなかつた。そしてパスの使用量の増加するにつれて耐性は増加した。

(3) パス抵抗性もSMと同様空洞の多いか大きいまたは病巣の広い即ち病型の進展せるものほど耐性が出現し易いことを認めた。

(4) パス耐性のあるものではないものより臨床効果もすくなく,また再悪化例も多数であつた。

(5) パス耐性は3カ月後に大部分が,残りも6カ月後に感受性に復帰した。すなわちパス耐性は一時的のものと思われる。

(6) SM,パス併用例で両者に抵抗性を獲得した例は36.1%で理論値より高い成績を得た。そしてそれらのSMの抵抗性は80%が1000Y以上であつた。

御懇切な御指導御校閲を賜つた国立療養所天龍荘長中村博士及北里研究所水之江博士に深甚の謝意を表す。

## 文 献

- 1) 伊藤: (a) 慶応医学, 31: 307, 昭和29.  
(b) 慶応医学, 31: 364, 昭和29.
- 2) Steenken, W.: AM. Rev. Tuberc. 65: 105, 1952.
- 3) Sweany, H.C. & Lichtstein, M.: Dis. of Chest, 12, 1949.
- 4) 杉山: 臨床と研究, 31(4): 328, 昭和29.
- 5) 小酒井: 結核診療室, 5(1): 37, 昭和28.
- 6) 小山他3: 日本臨牀結核, 12(2): 77, 昭和28.
- 7) Carstensen, B. AM. Rev. Tuberc. 63: 613, 1950.
- 8) 佐藤: 慶応医学, 30: 218, 昭和28.
- 9) Davin & Rogers: Am. Rev. Tuberc. 61: 643, 1950.
- 10) 河盛: 最新医学, 5(11): 30, 昭和25年
- 11) Tempel, C.W.: Am. Rev. Tuberc. 63: 295, 1951.
- 12) Demerec, M.: J. Bact. 56: 63, 1948
- 13) Szybalski, W. & Bryon, V.: J. Bact. 63(4) 468, 1953.