

# 肺結核患者におけるストレプトマイシン

## 超高耐性株について

東京大学伝染病研究所臨床研究部 (部長 教授 北本 治)

石 井 省 悟

(受付 昭和 29 年 9 月 15 日)

### I 緒 言

ストレプトマイシン (以下 SM と記す) 耐性結核菌について多くの報告があるが、高耐性株に 5000  $r/cc$  以上の超高耐性株についての報告は極めて少なく、僅かに

Saenz 等<sup>1)</sup>の 50000  $r/cc$  に達する超高耐性株及び Weichsel 等<sup>2)</sup>の 10000  $r/cc$  以上という二つの報告に接したのみである。

著者はわが国における超高耐性株の問題を明かにするため SM を 40 g 以上使用した肺結核患者より分離した結核菌につき、その耐性獲得の状況を検索し、その結果得た超高耐性株につき臨床との関係を検討するとともに *in vitro* で他の薬剤を併用してその SM に対する感受性の変化を追求した。

第 1 表

No.	姓 性 令	年 病型	空洞 $cm$	SM 使用量 $g$	併用 $g$	SM 耐性 $r/cc$			備 考
						主動 (a)	中間 (b)	別動 (c)	
1	■ 女 26	混合	5×5 3×3	40	PAS 1200	1		1000	PAS 0(a), 5(b)
2	■ 女 35	混合	3×2 3×2 2×2	50	—	5000		50000	INAH 11.5 g 使用 50(a)
3	■ 女 26	混合	4×8 3×3	53	PAS 690	0	1		PAS 0 INAH 0.1(a)1(c)
4	■ 女 31	混合	2×2 4×3	54	PAS 3600	0		1	PAS 10(a)
5	■ 女 36	浸潤	1×1	55	PAS 150	0			
6	■ 女 33	混合	0.5×0.5 0.5×0.5	55	—	0			
7	■ 女 27	混合	4×3 2×2	66	PAS 3300	0			
8	■ 女 46	混合	疑	70	TB1 9.0	500			
9	■ 女 19	浸潤	疑	73	—	0			
10	■ 女 34	混合	3×2 2×2 2×2 2×2	75	PAS 1500	10			
11	■ 女 32	混合	1×1 多数	81	PAS 1250	0			
12	■ 女 30	硬化	—	82	—	1			
13	■ 女 34	浸潤	—	85	—	0			PAS 1600 g 使用 100(a) INAH 0
14	■ 女 43	浸潤	3×3 2×2 3×2	92	PAS 3900	5000	10000	50000	INAH 13.5 g 使用 0.5(a), 10(c)
15	■ 女 31	浸潤	3×3	100	PAS 1000 TB13g	1000	10000	50000	PAS 0 INAH 0.1(a)
16	■ 女 26	浸潤	2×2.5 2×1.5	106	PAS 380	0			PAS 0(a), 0.5(b)
17	■ 女 58	浸潤	3×2	110	PAS 3600	1000	5000	10000	PAS 0(a), 0.5(b)
18	■ 女 50	混合	5×4 3×3 4×6	200	PAS 1200	10000	50000		PAS 0.5(a), 5(b) INAH 0.1(a), 1(c)
19	■ 女 38	混合	2×1	216	PAS 3600	1			INAH 17.5 g 使用 0.1(a) PAS 1(a)

### II 実験方法

検査材料は既往に SM を 40 g 以上使用して伝研附属病院に入院した肺結核患者の喀痰より小川培地に分離せる結核菌 19 株を用いた。

検査方法は間接法に従い、分離結核菌を Dubos Tween-Albumin 培地に移植し、その 1 週間培養を Dubos 基礎培地にて 0.05 mg/cc の菌浮游液とし、その 0.2 cc ずつを 0.01 mg を SM 含有 Youmans 培地に移植し、判定は菌の増殖状態がほぼ一定化する第 3 乃至第 4 週頃を以つてした。

抵抗性の表示は先に北本の発表せる型式<sup>3)</sup>に従い、主動菌抵抗 (a)、中間菌抵抗 (b) 及び別動菌抵抗 (c) とした。

### III 実験成績

A) 耐性検査成績とその臨床  
第 1 表は 19 株を SM 使用量の順に耐性獲得の状況を表示したもので、SM 耐性獲得に関係があると思われる主な事項すなわち病型、空洞の大きさ、SM 使用量、

他の薬剤の併用の有無を記載した。

表に見る如くほぼ SM 使用量の増加とともに耐性を獲得しており、文献でも 100g 又は 200g 以上の使用で耐性出現が大きいが、著者の超高耐性株でも同様の傾向が見られる。

上記 19 株を PAS 併用の面より観察し、SM 使用中全期間に亘つて PAS を使用したものを全併用、SM 使用中 200g 以上の PAS を併用したものを一部併用、PAS 使用量 200g 以下のものを併用なしとして整理すると表 2 の如くなる。すなわち PAS 併用が或程度 SM 超高耐性獲得を阻止することをうかがわせる。

第 2 表

No.	全 併 用		一 部 併 用			併 用 な し		
	SM (g)	耐性 r/cc	No.	SM (g)	耐性 r/cc	No.	SM (g)	耐性 r/cc
1	40	1c (1000)	3	53	0	2	50	5000
4	54	0	10	75	10	5	55	0
7	66	0	14	92	5000	6	55	0
11	81	0	15	100	1000	8	70	500
			16	106	0	9	73	0
			17	110	1000	12	82	1
			18	200	10000	13	85	0
			19	216	1			
耐性株%	0		62.5(50)			28.5(12.5)		

( ) 内は超高耐性株 %

第 3 表は SM に対し主動 1000 r/cc 以上、別動 10000 r/cc 乃至 50000 r/cc を示した 5 例につき更に詳細に臨床的事項を記載したものである。

第 3 表

番号	姓 性	年 令	病 型 部 位	空洞	SM			併 用	耐 性 r/cc			備 考		
					使用期間	使用方法	量 g		主動 (a)	中間 (b)	別動 (c)			
2	■	♀	35	Ⅶ 左肺上中 右肺上	3×2 2×2 2×2	26. V→Ⅵ 26. Ⅶ→Ⅷ 27. I→Ⅳ	毎日 1g 毎日 1g 隔日 0.5g	10 20 20	50	なし	5000	50000	26. II. PAS 100g SM 服用後 INAH 11.5g INAH 50 r/cc(a)	
14	■	♂	43	Ⅳ 左肺上中 右肺上	4×4 2×2 2×3	26. Ⅲ→Ⅳ 26.Ⅷ→27.I	毎日 1g 隔日 1g	50 42	92	PAS 3900g (部分的)	5000	10000	50000	26. IX→I. 気胸 27. V→r. 気胸 INAH. SM 後 13.5g INAH 0.5(a)10(c)
15	■	♀	31	Ⅳ 左肺中	3×3	27. I→Ⅲ 27. Ⅳ→Ⅴ	毎日 1g 毎日 1g	60 40	100	27. I→ PAS 1000g 断続 TB 13g	1000	10000	50000	SM 使用后 INAH 2.17g PAS 0 INAH 0.1(a)
17	■	♂	58	Ⅳ 両肺全	3×2	26. XI→Ⅻ 27. I 27. Ⅶ 27. Ⅷ	毎日 1g 週 2 回 1g 毎日 1g 毎 3 日 1g	40 43 16 11	110	PAS 3600g	1000	5000	10000	PAS 0, 0.5(b)
18	■	♂	50	Ⅶ 左肺全 右肺上中	5×4 4×4 4×6	24. Ⅵ→ 25. Ⅳ→ 26. Ⅷ→ 27. Ⅴ→	毎日 1g " " "	35 40 75 50	200	26.X→27.I PAS 1200g	10000	50000		PAS 0.5(a), 5(b) INAH 0.1(a), 1(c)

これら 5 例につき少しく詳細に述べる。

第 2 例 ■ 女, 35 歳 (主動 5000, 別動 50000 r/cc) X 線像上左肺門部より肺上野肺尖に亘り、直径 2 乃至 3 cm の空洞 3 を認める広汎な病巣と、右肺上野に拇指頭大の浸潤を認める。

昭和 25 年末に両側肺浸潤と診断され、昭和 26 年 2 月 PAS を 1 日 10g 宛 10 日間服用、5 月 31 日より SM 毎日 1g 宛 10 日間、7 月 5 日より同じく 20 日間筋注し、9 月 26 日当院に入院した。手術の予定のためと、反対側の滲出性病変を安定化するため、昭和 27 年 1 月 25 日より SM を隔日に 0.5g 宛 4 月 12 日迄に 20g 使用された。この間 PAS は副作用のため使用できなかった。すなわち SM の 10g+20g+20g 計 50g PAS 併用なしの断続的使用で、8 月 2 日の分離菌は主動 5000 r/cc、別動 50000 r/cc という超高度の耐性を示している。

本例は PAS を少量 (100g) 使用しているが SM 使用前に服用したもので、SM に併用したのではなく、SM は断続的使用 (10g+20g+20g 計 50g) であつた。しかして主動 5000 r/cc という高度の耐性を獲得している。

第 14 例 ■ 男, 43 歳 (主動 5000 r/cc, 別動 50000 r/cc) X 線像上左肺中野より肺上野肺尖に亘り、直径 2cm 乃至 4cm の空洞 2 を認める広汎な病巣と右肺上野外側部に直径 2cm の空洞を有する小鶏卵大の転移巣を認める患者である。

昭和 26 年 2 月上旬高熱を見、肺結核と診断された。3 月より SM 毎日 1g 宛 50g 使用し且つ PAS を併

用した。8月よりPASを併用せずSMを隔日に1g宛42g使用し且つ9月末より左側に人工気胸を実施し今日に至っている。この間右肺に転移巣を生じ27年5月より右側にも人工気胸を開始した。然し空洞は消失せず喀痰中結核菌も依然陽性である。本例は第一次のSM50gはPASを併用し、第二次のSM42gはPASを併用していない例で、27年12月4日の分離菌はSM耐性主動5000 r/cc, 中間10000 r/cc, 別動50000 r/ccを示している。

第15例 ■■■, 女, 31歳(主動1000 r/cc, 別動50000 r/cc) X線像上左肺中野に円形浸潤を見、直径3cmの空洞をその中に認める。

発病は昭和20年頃と思われるが、昭和26年12月始めてX線写真で左肺中野の浸潤を発見された。昭和27年1月血痰を見直ちにSM, PAS併用療法を開始した。但しSMは毎日1g筋注と言う方法で、3月中旬までに60g使用した。PASは3週間服用1週間休薬という方式で服用し、途中胃腸障碍のため一時中止したこともあるがほぼ全期間に亘り併用した。又1月下旬よりTB1も1日30mg宛3g併用した。然し依然血痰が持続するので4月下旬より再びPAS併用でSMを毎日1g宛40g使用し8月7日当院に入院した。本例はPASの併用方法が「3週間服薬1週間休薬」の方式によつた例で、SM第一次60g第二次40g計100g使用されている。9月1日の分離菌はSM耐性主動1000 r/cc, 中間10000 r/cc, 別動50000 r/ccを示した。

第17例 ■■■, 男, 52歳(主動1000 r/cc, 別動10000 r/cc) X線像上右肺上野に直径3cmの壁の薄い空洞を認め、両肺全体に気管支性の撒布を示している。

昭和26年9月喀血で気づき、9月26日よりPAS併用でSMを毎日1g筋注し40gに達するも、なお発熱血痰が止らず、昭和27年1月23日より更にPASを併用しSM週2回1g宛6月13日迄に43g使用された。然し連日38°Cに達する発熱を見たので、7月18日より毎日1g宛16g、次いで8月に入つて2日置きに1g宛11g SM単独注射を行つた。本例は第一次SM40g PAS併用、第二次SM43g PAS併用、第三次SM16g単独、第四次SM11g単独計110gで9月3日の分離菌はSM耐性主動1000 r/cc, 中間5000 r/cc, 別動10000 r/ccを示した。

第18例 ■■■, 男, 50歳(主動10000 r/cc, 中間50000 r/cc) X線像上左肺中野より肺上野肺尖にかけて数々の空洞を有する濃陰影を認め、且つ肺下野にも撒布巣を見る。又右肺上野より肺尖にかけ直径5cmの空洞を有する浸潤を認め、且つ中野にも軽い浸潤を認める。

昭和22年11月感冒にかかりその後微熱が続き、12月血痰を見肺結核と診断された。昭和27年9月感冒に

なり嘔声に気づき12月4日当院に入院したが、この間SMは昭和24年6月より35g, 25年4月より40g, 26年8月より75g, 27年9月より50gいずれも毎日1g宛使用し、PASは26年9月より1200g使用したのみである。本例は第一次SM35g併用なし、第二次SM40g PAS併用なし、第三次SM75g PAS併用、第四次SM50g PAS併用なしの例である。12月5日の分離菌はSM耐性主動10000 r/cc, 中間50000 r/ccを示した。

#### B) 超高耐性株による in vitro の実験

上記超高耐性株につきSMにPAS, INAH, TB1, 及び某社製ヨード剤(ヨードカルシウムを主剤とする)を併用して菌のSMに対する感受性の変化を追求した。

##### 1) SM, PAS 併用(第4表)

第4表 SM-R (○) 株につき SM, PAS 併用効果 (in vitro)

PAS r/cc	SM r/cc							
	0	1	10	100	500	1000	5000	10000
0	9+	9+	8+	8+	8+	8+	6+	6+
	9+	9+	8+	8+	8+	8+	1+g 1	6+
0.025	9+	9+	9+	8+	8+	8+	5+	3+
	9+	9+	9+	8+	8+	8+	5+	3+
0.05	9+	9+	8+	7+	7+	7+	1+g 10	g 5
	9+	9+	8+	7+	7+	7+	1+g 5	g 4
0.1	7+	7+	7+	7+	6+	6+	g 4	?
	?	7+	7+	7+	6+	6+	g 7	?
0.25	7+	6+	6+	5+	4+	3+	?	?
	7+	6+	6+	5+	3+	2+	?	?

SM耐性主動1000 r/cc, 別動10000 r/ccの○株にPASを加えると、PAS 0.25 r/ccで主動100 r/cc, 中間1000 r/ccとなつた。

##### 2) SM, INAH 併用(第5表)

第5表 SM-R (■■■) 株につき SM, INAH 併用効果 (in vitro)

INAH r/cc	SM r/cc							
	0	1	10	100	500	1000	5000	10000
0.0025	10+	10+	8+	7+	7+	7+	5+	4+
	10+	10+	8+	7+	7+	7+	5+	4+
0.005	10+	10+	10+	8+	8+	8+	6+	5+
	10+	10+	10+	8+	8+	8+	6+	c
0.01	10+	10+	10+	8+	8+	8+	6+	3+
	10+	10+	10+	8+	8+	8+	6+	3+
0.1	9+	10+	4+	g 2	g 2+1	g+1	0	
	9+	10+	3+g 3	0	0	0	0	

SM耐性主動1000 r/cc, 別動10000 r/ccの■■■株にINAHを加えると0.1 r/ccの濃度で主動1 r/cc, 別動1000 r/ccとなる。

##### 3) SM, TB1 併用(第6表)

TB1濃度が0.5 r/cc以上になるとSMの阻止濃度が10000 r/ccから100 r/ccへの著明な減少が見られるがTB1 5 r/cc併用でも阻止濃度を1 r/ccまでは下げない。

第6表 SM-R (小○) 株につきSM, TB1  
併用効果 (in vitro)

TB1 r/cc	SM r/cc							
	0	1	10	100	500	1000	5000	10000
0.05	8+	8+	7+	6+	6+	6+	3+	?
	8+	8+	7+	6+	6+	5+	3+	?
0.1	8+	8+	7+	6+	5+	5+	3+	?
	8+	8+	7+	6+	5+	5+	3+	?
0.5	6+	6+	6+	?	0	0	0	0
	6+	6+	6+	?	0	0	0	0
1.0	6+	4+	3+	?	0	0	0	0
	6+	4+	3+	?	0	0	0	0
5.0	2+	1+	?	0	0	0	0	0
	2+	?	?	0	0	0	0	0

4) SM, ヨード剤併用 (第7表)

第7表 SM-R (○) 株のSM含有培地内  
発育に及ぼすヨード剤の効果

薬剤	SM r/cc					
	0	1	10	100	1000	10000
SMのみ	10+c	10+ 10+	10+ 10+	10+ 10+	10+ 10+	10+ 10+
SM+0.6% J 0.1 cc	1+g15 1+g15	1+g 1 1+g 2	g 4 g 1	? ?	g 1 g 1	0 0

Fisher<sup>5)</sup> は Dubos 培地に含有する Tween 80 は結核菌の SM 感受性を高めることを報告しているが、著者は Tween 80 を 0.05% の割合に Youmans 培地に加え、これに H<sub>2</sub> 株を植えると菌は非常に細い増殖集落を示すことを見た。又著者はヨード剤の結核菌に対する作用を追求しているうちに、この物質も又 Youmans 培地に加えると結核菌が Tween 80 添加の場合と似た増殖様式を示すことを見たので、SM 超高耐性株 (○株) につきヨード剤を併用して in vitro で追求し同様の所見を得た。

#### IV 総括並びに考按

上述の諸成績を一括すると SM 40g 以上を使用した患者から分離した 19 株のうち 1 r/cc 乃至それ以下の SM 感受性菌が 11 株 (57.9%)、次いで主動 1000 r/cc 以上の超高耐性株が 5 株 (26.8%)、10 乃至 500 r/cc という中間の耐性株が 2 株 (10.5%) で、感受性菌が過半数を占め超高耐性株がこれにつき、中間の耐性株は比較的少ない。この傾向は八木<sup>6)</sup>、近岡<sup>7)</sup>の報告にも見られる。これは SM 耐性に関して各菌株のもつ特性ということがかなり大きな役割を果していることを示しているように思える<sup>8)</sup>。SM 耐性菌の増加が感受性菌中に極く少数に存在する耐性菌が選択的に増加したものとす説<sup>9)</sup> <sup>10)</sup><sup>11)</sup><sup>12)</sup><sup>13)</sup><sup>14)</sup><sup>15)</sup>に従えば、最初に耐性菌が含まれているか否か、又はその量の大小等による菌株の特性に関係するところが大きい。

SM 使用量乃至使用方法と耐性獲得との関係<sup>7,21)</sup>については多くの報告があるが著者の検査した 19 例は投与方法は区々であるが、使用量については表 1 に見る如く、

第 17 例、第 18 例はそれぞれ SM 110g, 200g 使用して、主動 1000 r/cc, 別動 10000 r/cc, 及び主動 10000 r/cc, 中間 50000 r/cc を示し大量且つ長期の使用が SM 耐性獲得を助長していることを示すが、第 2 例は 50g 使用で同じく主動 5000 r/cc, 別動 50000 r/cc を示しており、一方第 19 例はシュープの度に 0.5g 宛全量 216g を使用しているのに 1 r/cc の感受性を示す等耐性獲得を使用方法のみによつて一律に説明することを困難にしている。

PAS 併用が SM 耐性獲得を阻止乃至遅延させることについても多くの報告<sup>16)</sup><sup>17)</sup><sup>18)</sup><sup>19)</sup>があるが、著者の SM 40g 以上を使用した 19 株では第 2 表に見る如く PAS 併用が総じて SM 耐性を阻止または減少させているが、個々に検討すると PAS を 1000g 乃至 3600g も併用して SM 耐性主動 1000 r/cc 乃至 5000 r/cc という第 15 例、第 17 例があり、逆に PAS を併用せずに SM を 85g 使用して耐性の出現していない例もあり、PAS 併用が一般的には SM 耐性出現を阻止乃至減少させることが認められるにしても、中にはそうでない例もあること、超高耐性株の出現についてもそれが言えることを知る。

TB1 併用と SM との関係<sup>21)</sup>は著者の場合 2 例のみが併用した既往歴をもつに過ぎぬが、各々 500 r/cc, 1000 r/cc の SM 耐性を示し、却つて耐性獲得を助長するかの観を抱かせるが、助長するか否かは重大な事柄でもあり、上記の如く例数が非常に少ない故今後検討を続けたい。

INAH 併用が既に生じている SM 耐性を低下させることがあるとの報告<sup>21)</sup>があるが、表に見る如く著者の 19 株では SM 使用後 INAH を使用した例が数例あるのでそれについて見ると、そのうち第 19 例は約 2 年に亘り 216g の SM を使用し、その間 PAS を 3600g 併用し SM は最後の頃は殆んど効果なく連日 38°C 台の発熱を見、咳嗽、喀痰があつたが、昭和 27 年 5 月 INAH を使用し始めたところ旬日にしてこれらの症状が全て消失したという例である。SM 使用量は 216g であり、効果もなくなつており、SM 耐性ができていたと推定されるにも拘らず INAH 17.9g 使用後の分離菌の SM 耐性は 1 r/cc であつた。然し INAH 使用前の結核菌は分離してなく SM 耐性を知ることができなかつたので、これが果して INAH 使用により耐性株が 1 r/cc に下つたものか否かは判定できない。一方では第 2 例の如く SM 使用後 INAH 11.5g を使用しておつても SM 耐性主動 5000 r/cc という例を見ており、且つ INAH 使用前後に差異を認めなかつた。

第 2 例は SM 耐性主動 5000 r/cc, 別動 50000 r/cc であるが、この患者の分離菌は INAH に対して使用量の増加とともに急速に抵抗性を増し、INAH 使用 11.5g

で INAH 耐性主動 50  $r/cc$  に上昇した。これから各種薬剤に対して抵抗性のつき易い菌株が存在するのではないかと考え、第 1 表に示す如く数例につき PAS, INAH に対しても耐性検査を行つたが、SM に対し 10000  $r/cc$  以上の耐性を示しながら PAS に対し 0.5  $r/cc$ , INAH に対し 0.1  $r/cc$  と感受性を示し、逆に PAS に対して 100  $r/cc$  という耐性を示しながら SM に対し 1  $r/cc$  という感受性を示すものもある等薬剤により菌の耐性獲得の状況は異なるものであろうという結果を得た。

空洞の有無が菌の SM 耐性に関係するという事は一般に認められている事<sup>7)21)22)23)24)25)26)</sup>であるが、著者の 19 例では 4 例(うち 2 例は空洞疑い)を除いて 15 例は X 線像上明らかに空洞を認めるものである。そのうち 5 例が 1000  $r/cc$  以上の高耐性株、1 例が 10  $r/cc$ , 残余の 9 例が 1  $r/cc$  以下の感受性菌である。すなわち空洞を認めるものの 40% に耐性菌の出現を見たが Howard 等<sup>22)</sup>の空洞著明なものの 84.1% に耐性菌を得たという報告に比し低い値を示している。しかし PAS 併用, SM 使用法等種々の因子が介在する故軽々しく結論することはできない。

病型との関係では著者の 19 例は殆んど全て混合型か浸潤型で他の病型がなく、且つ例数も少ないので耐性獲得との関係を云々することは危険である。

5 例において超高耐性株が見られたが、別動 50000  $r/cc$  が最高で主動 50000  $r/cc$  のもの及び測定可能の最高濃度と考えられる 100000  $r/cc$  に発育する菌も未だ得られていない。これら 5 例は PAS を併用しなかつたもの及び SM 治療期間の一部分にのみ PAS 併用を行つたものに見られ、完全な PAS 併用はかかる超高耐性株の出現を相当に阻止するのではないと思われる。又一般的に言つて SM 使用量が 100 g を超えたものに超高耐性株が得られ易い。更にこれら 5 例は全て空洞の著明なものである。第 15 例は PAS 一部併用として取扱つたが、これは SM 治療のほぼ全期間に亘つて PAS を併用したものであるが、ただ「3 週服用 1 週休業」という用法をしたこと、及び途中一時副作用の為休業したためである。併用がたとえ全期間に亘つても「3 週間服用 1 週間休業」という PAS 投与法では芳しくないのかも知れない。

使用量の問題でも第 2 例の如く 50 g の使用で超高耐性株を生じたものもあり必ずしも大量且つ長期の使用によるとは限らない。すなわち上述の如き諸条件がすべて絶対的な条件か否かは検討する必要があり、更に高次な何かの因子が関与すると考えた方が当を得ているように思われる。

次に SM 耐性主動 1000  $r/cc$  以上を示した超高耐性株に就き、in vitro で SM と PAS との併用実験を行つた。先に北本等<sup>27)</sup>は SM 弱抵抗菌の感受性は極く微量の PAS 附加で 1 cc 中 0.5  $r/cc$  乃至 1  $r/cc$  の SM で

阻止される域に入るが、高耐性菌ではかかる作用は起らぬと述べた。今度の実験でも PAS の併用により幾分か SM の感受性の高まるのを見たが PAS 0.25  $r/cc$  の併用でも主動 1000  $r/cc$ , 別動 10000  $r/cc$  から主動 100  $r/cc$ , 中間 1000  $r/cc$  に上昇したに過ぎず、SM 感受性菌と同じ域まで感受性を増すにはより高濃度の PAS を必要とし、それは PAS 単独でも発育を阻止する濃度に近いであろう。

SM と INAH, TB1 との併用もほぼ同様の成績であるが、INAH の併用効果が三者中強いように思われる。

ヨード剤併用<sup>28)</sup>は表の如くヨード剤そのものが結核菌の発育を相当阻止しているので、厳密な意味では比較できないが、或程度 SM の感受性を増すものと考えられる。

## V 結 語

SM 耐性に関する報告は少なくないが、その成績は多くは 1000  $r/cc$  程度迄のものが多い。著者はこれよりも遙かに高い耐性を示す菌に就いて明らかにしたいと考え SM 40g 以上を使用した患者より分離した結核菌 19 株に就き、SM 耐性を検査し、SM 耐性主動 10000  $r/cc$  1 株、5000  $r/cc$  2 株、1000  $r/cc$  2 株、500  $r/cc$  1 株、10  $r/cc$  1 株、SM 感受性菌 (1  $r/cc$  以下) 12 株という結果を得た。SM 耐性 1000  $r/cc$  以上を示した 5 株の超高耐性株は別動菌抵抗で 50000  $r/cc$  を示したもの 4 株、10000  $r/cc$  を示したもの 1 株である。

SM 超高耐性獲得と関係があると思われる事項を検討してみると、PAS 併用の面から眺めた場合全併用例では超高耐性菌を得たものはなく、一部併用では 50%、併用なしでは 14% に超高耐性株を見、PAS の併用がかなりの程度まで超高耐性株の出現を阻止することを認めるが、他方一部併用例のうち 106 g, 及び 216 g を用いた 2 例は耐性を証明していない。更に空洞, SM 使用法, 使用量等との関係を見ても個々の例では一律に割切る事ができず、更に別途の因子が関与するということが考えられる。

この検査の結果得られた超高耐性株に就いて、PAS, INAH, TB1 及びヨード剤との併用実験を in vitro で行い、これら薬剤の併用が或程度まで菌の SM 感受性を高めることを認めたが、超高耐性株の場合には低耐性の場合と異り正常の SM 有効域までもち来すことはできなかった。

本稿の要旨は日本抗生物質協議会第六回東西合同臨床部会に発表した。なお本研究の一部は文部省科学研究費の補助によつたものである。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜つた恩師北本治教授に深謝し御援助下さつた福原徳光、坂本立身両学士に感謝します。

## 文 献

- 1) Salenz et Canetti: Annales de l'Institute Pasteur, T80 N°6, 319, 1951.
- 2) T. Weichsel u. T. Dimmling: Ztsch. Tbk., 98, 126, 1951.
- 3) 秋葉・北本等: 最新医学, 8(2), 195, 1953.
- 4) 北本 治: 臨床, 6(4), 334, 1953.
- 5) M. W. Tischer: Am. Rev. Tbc., 57(1), 58, 1948.
- 6) 八木忠男: 医療, 5(8), 31, 1951.
- 7) 近岡秀次郎: 東京医学雑誌, 61(1), 36, 1953.
- 8) G. Daddi e M. Lucchesi: Ann. Inst. C. Forlanini, 13(2), 155, 1952.
- 9) Demerec: J. Bact. 56(1), 63, 1948.
- 10) 小酒井望: 総合医学, 7(14), 680, 1950.
- 11) 小酒井望: 結核研究の進歩, 1(1), 171, 1953.
- 12) 小酒井望: 日本臨床結核, 11(9), 559, 1952.
- 13) 金井興美他: 結核, 27(1), 42, 1952.
- 14) 橋本達一郎: 結核, 26(4), 238, 1951.
- 15) A. Schmiedel: Ztsch. Tbk., 101(12), 58, 1952.
- 16) Med. Research Concl Investigation: Brit. Med. Jour. J, 1162, 1950.
- 17) C. W. Temple et al: Am. Rev. Tbc., 63 (3), 259, 1951.
- 18) A public Health Service Cooperative Investigation: Pub. Health Reports, 66(29), 863, 1951.
- 19) 海老名敏明: 日本臨床結核, 11(9), 555, 1952.
- 20) 海老名敏明: 同上
- 21) 芳賀敏彦: 日本臨床結核, 12(2), 89, 1953.
- 22) Howard et al: Am. Rev. Tbc., 59, 391, 1949.
- 23) Howlett et al: Am. Rev. Tbc., 59, 402, 1949.
- 24) Medlar et al: Am. Rev. Tbc., 63, 449, 1951.
- 25) 馬場: 治療, 34, 16, 1952.
- 26) 中村: 結核, 27, 181, 1952.
- 27) O. Kitamoto et N. Rist: Rev. de la Tbc., 15, 950, 1951.
- 28) 福原徳光: 結核研究の進歩, 1(1), 233, 1953.