

INAH 耐性の復帰に関する臨床的観察

国立東京第一病院 内科 (医長 小山善之)

石川 哲也

(受付 昭和 29 年 10 月 29 日)

緒言

結核菌のイソニコチン酸ヒドラジッド (INAH) に対する耐性は, *in vitro* においても *in vivo* においても, INAH との接触を断たれることにより感受性に復帰し易い傾向がある。これは Pansy¹⁾ 等の B. C. G. における観察で早くから知られているところである。H37 Rv 株においても Barnett²⁾ 等により, INAH を含む培地を一回のみ通過させて生じた INAH 耐性は, INAH を含まない培地を通過することにより急速に INAH 感受性に戻ると云う事実が報告されている。又肺結核患者に INAH を使用し, 喀痰中結核菌の INAH 耐性を追求すると, INAH 投与中止後感受性に復帰する 경우가屢々あることも既に熊谷等³⁾, 堂野前等⁴⁾, 芳賀等⁵⁾ の諸氏によつて報告されている。私は肺結核患者に単独又は他の抗結核剤と併用して INAH 治療を行い, その耐性の持続性如何を観察したところ, INAH 中止後のみならず, 既に投与中に耐性の程度の低下又は耐性菌の割合の減少する場合 (以下これを耐性の復帰と云う) が屢々あることを知つたので, 投与中止後も耐性に變化のない場合と併わせ, 各場合を各々の臨床像との関連において検討してみた。

実験材料及び方法

患者は国立東京第一病院内科結核病棟入院患者 10 名で, すべて空洞を有する浸潤型又は混合型肺結核に罹患している者である。内 2 名には INAH 再治療を行つたので計 12 例について観察した。INAH はすべて連日投与とし, その 1 日量は 0.2~0.4 g とした。12 例中 8 例には単独, 4 例には SM, PAS 又はオルトアミノフェノール (OM) と併用した。使用期間は最低 29 日より最高 730 日に及んだ。INAH 耐性は投与中は大体毎週又は隔週, 投与中止後は隔週から数カ月の間隔で測定した。多くの場合耐性測定と同時に 1 日の喀出生菌数の計算⁶⁾を行つた。耐性測定には 3% 第一磷酸加里培地による直接法を用い, 又必要に応じて耐性の定量的表示法⁷⁾によつて耐性菌の比率を計算した。培地中 INAH 濃度は 0.1, 1, 10, 100 r/cc とし, 後これに 3 r/cc を追加した。判定は 30 日と 40 日に行つた。判定は次の規準によつた。

- 卍 集落が完全に融合しているもの
 - 卍 卍 と 卍 との間
 - 卍 集落が多数で, 一部融合しているもの
 - 卍 集落が 100 以上で孤立しているもの
- 0~100 実数

結果

1) 耐性の持続性により 12 例を 3 つの群に分つことができた。

- (1) 第 1 群 INAH 治療中に既に耐性の復帰の見られたもので 4 例あつた。
- (2) 第 2 群 INAH 終了後に耐性復帰の見られたもので 3 例あつた。
- (3) 第 3 群 投与終了後も長期に亘つて終了時の耐性を持続しているもので 5 例あつた。この群には今後耐性復帰の起るかも知れない例も含まれているわけである。

各例はすべて表に示してある。

1. 第 1 群

(1) 第 1 例 (第 1 表): 耐性菌の消失とともに臨床症状は著明に軽快を示している。レ線上下でも初め無数にあつた撒布巢は著明に吸収されている。但し主なる排菌源と考えられる空洞には著変を認めず, 1 日の喀出生菌数にも変動を認めない。

(2) 第 2 例 (第 2 表): 耐性の復帰と共に体温, 体重, 血沈等好転している。喀痰回数は却つて増加しレ線像は不変である。

(3) 第 3 例 (第 3 表): 耐性の復帰は顕著なものがあつたが, 臨床症状は殆んど不変である。

(4) 第 4 例 (第 4 表): INAH 治療中第一次胸成術を行つているがそれ以前に耐性の復帰が見られている。

2. 第 2 群

(1) 第 1 例 (第 5 表): 臨床症状は殆んど不変で喀痰回数は復帰後却つて増加を示している。

(2) 第 2 例 (第 6 表): 臨床的には血沈値がやや好転を示しているのみである。この例には耐性の定量的表示法を行つてあるので, 3 r/cc 耐性菌の減少して行く経過をよく知ることができる。他の例においてもこのような経過で耐性の復帰を示すものと考えられる。

(3) 第 3 例 (第 7 表): 本例は INAH 投与終了後次

第4表 第1群 高○ INAH 毎日 0.2g 計 127.8g 使用

| 日数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体温 | 体重 | 血沈 | 喀痰 回数 | レ線像 |
|--------|---------|-----|-----|---|----|---------------------|-----------------------|----|------|----|----------|----------------------------|
| | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100 ^{r/cc} | | | | | | |
| 治療 61日 | ++ | | ++ | | + | 0 | 無 | 微熱 | 45 | 24 | 多 | V. A. a. I. |
| 75日 | +++ | + | +++ | | ++ | 0 | " | 微熱 | 45 | 67 | 多 | |
| 102日 | +++ | | +++ | | ++ | 0 | " | 平熱 | 45.5 | 78 | 多 | 撒布集のみ好転 |
| 135日 | +++ | | +++ | | ++ | 0 | " | 平熱 | 45.5 | 35 | 中 | 著変なし |
| 161日 | +++ | | +++ | | ++ | 0 | " | 平熱 | 48 | 43 | 中 | 著変なし |
| 212日 | ++ | + | + | | 0 | 0 | " | 平熱 | 49 | 25 | 中 | |
| 243日 | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | 50 | 45 | 中 | 著変なし |
| 358日 | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | 左第1次胸成 | 平熱 | 50 | 50 | 多 | IV. A. a. I. + XI. B. 空洞不変 |
| 478日 | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | 51 | 51 | 多 | |
| 498日 | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | 51 | 46 | 多 | 著変なし |

第5表 第2群 後○ (1) INAH 毎日 0.2g 計 38.2g 使用

| 日数 | 菌数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体温 | 体重 | 血沈 | 喀痰 回数 | レ線像 |
|---------|---------------------|---------|-----|-----|---|-----|---------------------|-----------------------|----|------|----|----------|------|
| | | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100 ^{r/cc} | | | | | | |
| 治療 63日 | | +++ | | +++ | | ++ | 0 | 無 | 平熱 | 49.5 | 28 | 多 | VII |
| 80日 | | +++ | | +++ | | ++ | 0 | " | 平熱 | 52.5 | 32 | 多 | |
| 100日 | 4.0×10 ⁸ | +++ | | +++ | | +++ | 0 | " | 平熱 | 53 | 59 | 多 | |
| 120日 | | +++ | | +++ | | +++ | 0 | " | 平熱 | | | 多 | |
| 136日 | | +++ | | +++ | | ++ | 0 | " | 平熱 | 55.5 | 32 | 多 | 著変なし |
| 162日 | 3.0×10 ⁷ | +++ | | +++ | | + | 0 | " | 平熱 | 56.5 | 57 | 多 | |
| 終了 142日 | | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | | 68 | 多 | |
| 156日 | | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | | 70 | 多 | 変なし |
| 211日 | 6.4×10 ⁸ | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | | 45 | より多 | |
| 225日 | | +++ | + | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | | 43 | " | 著変なし |

第6表 第2群 小○ (2) INAH 毎日 0.4g 計 30g 使用

| 日数 | 菌数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体温 | 体重 | 血沈 | 喀痰 回数 | レ線像 |
|---------|---------------------|---------|-----|------|-------|------|---------------------|-----------------------|----|------|----|----------|----------------------|
| | | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100 ^{r/cc} | | | | | | |
| 治療 1日 | 1.5×10 ⁸ | +++ | | +++ | | 0 | 0 | 人工気腹 | 平熱 | 40 | 72 | 多 | V. A. a. I. - XI. E. |
| 10日 | 1.4×10 ⁷ | +++ | | +++ | | 0 | 0 | " | 平熱 | 40 | 49 | 多 | |
| 30日 | 3.0×10 ⁷ | +++ | | +++ | | 2 | 0 | " | 平熱 | 40 | 73 | 多 | |
| 46日 | 2.1×10 ⁷ | +++ | | +++ | | 2 | 0 | " | 平熱 | 40 | 73 | 多 | |
| 57日 | | 100% | | 12% | 9% | 0.00 | 0.00 | " | 平熱 | | 77 | 多 | |
| 73日 | | 100 | 42 | 9.2 | 3.2 | 0.00 | 0.00 | " | 微熱 | | 93 | 多 | |
| 終了後 87日 | | 100 | 70 | 4.6 | 4.1 | 0.00 | 0.00 | " | 平熱 | 39 | 47 | 多 | |
| 129日 | | 100 | 67 | 2.4 | 1.5 | 0.00 | 0.00 | " | 微熱 | 40 | 79 | 多 | 著変なし |
| 150日 | | 100 | 27 | 2.7 | 1.2 | 0.00 | 0.00 | " | 平熱 | | | 多 | |
| 157日 | | 100 | 14 | 2.9 | 0.23 | 0.00 | 0.00 | " | 平熱 | 39.5 | 63 | 多 | |
| 206日 | | 100 | | 2.3 | 0.5 | 0.00 | 0.00 | " | 平熱 | 38 | 50 | 多 | |
| 227日 | | 100 | 70 | 0.47 | 0.027 | 0.00 | 0.00 | " | 平熱 | 38.5 | 32 | 多 | 著変なし |

では血沈、喀痰回数的好転が見られるが、これは SM, PAS 併用療法のためと考えられる。

(2) 第2例(第9表): 治療終了256日現在では耐性に変化が見られない。体温、体重、喀痰回数は好転している。

(3) 第3例(第10表): INAH 終了当時の 10^{r/cc} 耐性菌の割合は 225日現在で殆んど変化を示さない。臨床症状は不変である。218日、225日で症状の悪化が認め

られるのはこの頃腎結石症を併発していたためと考えられる。

(4) 第4例(第11表): 本例は INAH 投与続行中に退院し、以後外来で受診中であるため臨床検査は不備であるが、血沈値及びレ線像の部分的改善が認められる。

(5) 第5例(第12表): 本例は程度の差こそあれ各症状すべて好転し、レ線像も空洞の著明な縮小を認め、対照培地に発育する集落数も非常に減少しているに拘ら

第 7 表 第 2 群 田 ○ INAH 第 1 回治療 毎日 0.2g 計 38.8g
再治療 毎日 0.4g 計 11.6g

| 日 数 | 菌 数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体 温 | 体 重 | 血 沈 | 喀 痰 回数 | レ 線 像 | |
|----------|---------------------|---------|-----|----|---|----|-------|--|-----|------|-----|-----------|-----------|------|
| | | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 7/100 | | | | | | | |
| 治療 17 日 | 3.0×10 ⁷ | ### | | ## | | + | 0 | 人工気腹 | 平熱 | 50.5 | 47 | 多 | VII+XI.E. | |
| 97 日 | 2.6×10 ⁷ | ### | | ++ | | + | 0 | " | 平熱 | 50 | 31 | 中 | 著変なし | |
| 112 日 | | ### | | | | + | 0 | " | 平熱 | 51.5 | 26 | 中 | | |
| 135 日 | 1.0×10 ⁶ | ## | | + | | + | 0 | " | 平熱 | 51 | 37 | 中 | | |
| 終了 57 日 | | + | + | 53 | | 0 | 0 | " | 平熱 | 52 | 37 | 中 | | |
| 62 日 | 3.9×10 ⁵ | ++ | + | + | | 0 | 0 | " | 平熱 | 51.5 | 37 | 中 | | |
| 119 日 | 9.0×10 ⁴ | + | + | 1 | | 0 | 0 | " | 平熱 | 53 | 73 | 小 | | |
| 122 日 | | + | + | 13 | | 0 | 0 | " | 平熱 | | | 小 | | |
| 再治療 22 日 | 1.3×10 ⁴ | + | 12 | 0 | | 0 | 0 | " | 平熱 | 53.5 | 42 | 小 | | 著変なし |
| 右上葉開放性空洞 | | ### | ## | 0 | | 0 | | 再治療は 29 日間で中止 その後 25 日目に死亡、剖検 空洞内結核菌耐性測定 | | | | | | |
| 右下葉閉鎖性空洞 | | ## | 1 | 0 | | 0 | | | | | | | | |
| 左下葉開放性空洞 | | ### | ## | ## | | 0 | | | | | | | | |

第 8 表 第 3 群 山 ○ INAH 毎日 0.2g 計 100g 使用

| 日 数 | 菌 数 | INAH 耐性 | | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体 温 | 体 重 | 血 沈 | 喀 痰 回数 | レ 線 像 |
|---------|---------------------|---------|-----|-------|-----|------|---------|-----------|-----------------------|------|-----|-----|-----------|-------|
| | | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100r/cc | | | | | | | |
| 治療 56 日 | | ### | ### | ## | | ## | 0 | PAS | 平熱 | 51 | 76 | 少 | VII | |
| 171 日 | | ## | | ## | | ## | 0 | " | 平熱 | 60.5 | 61 | 多 | 著変なし | |
| 229 日 | | ### | ### | ### | | + | 0 | " | 時に中等 度熱 | | 45 | 多 | | |
| 464 日 | | ### | ## | ++ | ++ | ++ | 0 | " | 時に微熱 | 46 | 72 | 多 | | |
| 終了 2 日 | | ### | ### | ## | ## | ## | 0 | " | 時に微熱 | 46 | 60 | 多 | | 著変なし |
| 76 日 | | 100% | | 11% | 10% | 8% | 0.00% | OM | 平熱 | 46.5 | 42 | 多 | | |
| 104 日 | | 100 | | 13 | | 12 | 0.00 | " | 平熱 | | 20 | 多 | | |
| 118 日 | | 100 | | 13 | | 12 | 0.00 | " | 平熱 | 46 | 25 | 多 | | |
| 126 日 | | 100 | | 20 | | 13 | 0.00 | PAS+SM+OM | 平熱 | 46 | 25 | 多 | | |
| 133 日 | 1.0×10 ⁷ | ## | | ++ | | ++ | | " | 平熱 | | 25 | 中 | | |
| 202 日 | 2.9×10 ⁷ | + | | 30 | | 18 | 0 | " | 平熱 | 49 | 16 | 少 | | |
| | | (100%) | | (15%) | | (9%) | (0.0%) | " | | | | | | |
| 224 日 | | ### | | ## | ## | ## | 0 | " | 平熱 | 48.5 | 43 | 少 | | |

第 9 表 第 3 群 横 ○ INAH 毎日 0.2g 計 49.4g 使用

| 日 数 | INAH 耐性 | | | | | | | 他の化学療法 及び外科的療法 | 体 温 | 体 重 | 血 沈 | 喀 痰 回数 | レ 線 像 |
|----------|---------|-----|----|---|----|-------|-------------|-------------------|------|-----|-----|------------------|-------|
| | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 7/100 | | | | | | | |
| 治療 31 日 | ++ | + | + | | + | 0 | 人工気腹 | 微熱 | 34.5 | 52 | 中 | IV.A.a.I + XI.E. | |
| 51 日 | ++ | | ++ | | + | 0 | " | 時に微熱 | 37.5 | 34 | 中 | | |
| 67 日 | ++ | | ++ | | + | 0 | " | 時に微熱 | 37 | 50 | 中 | | |
| 85 日 | ## | | ## | | ++ | 0 | " | 時に微熱 | 57 | 53 | 中 | | |
| 113 日 | ## | | ## | | ++ | 0 | " | 時に微熱 | 37.5 | 48 | 少 | | |
| 終了 166 日 | + | + | + | | + | 0 | 人工気腹+PAS | 平熱 | 38 | 22 | 少 | 不 変 | |
| 256 日 | ## | ## | + | | + | 0 | 人工気腹+PAS+SM | 平熱 | | 62 | 少 | 不 変 | |

ず、10 r/cc 耐性菌の割合は減少していない。

2) 臨床症状を厚生省結核療法研究協議会の「結核の症状の軽快増悪並に転帰の判定基準」に準じて各群別に示すと、第 13 表のようになる。すなわち各群の間で著明な相違は認められない。表中第 2 群の軽快を示した者はその後間もなく喀血死をとげている。第 3 群 5 例中 1 例は検査成績が不備なためこの表から除外してある。

3) 耐性の程度と復帰との関係を見ると第 14 表の如くであり、その間に一定の関係を見出し難い。又同表で耐性菌の割合と復帰との関係を見ると、耐性持続例には完全耐性を示すものが多く、耐性復帰例には不完全耐性を示すものが多いようであるが、何分少数例であるので確実な傾向は分らない。

4) INAH 使用量と復帰との関係を見ると第 15 表

第 10 表 第 3 群 後 O (2) INAH 毎日 0.2g 計 9.2g 使用

| 日 数 | 菌 数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体 温 | 体 重 | 血 沈 | 喀痰回数 | レ 線 像 |
|---------|---------------------|---------|-----|----|-----|------|-----|-----------------------|------|-----|-----|------|-------|
| | | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100 | | | | | | |
| 治療 58 日 | 4.4×10 ⁸ | 100 | 61 | 68 | 14 | 0.00 | 無 | 平熱 | 測定せず | 79 | 多 | VII | |
| 64 日 | 5.6×10 ⁸ | 100 | | 58 | 16 | 0.00 | | 平熱 | | 72 | 多 | | |
| 終了 16 日 | 3.6×10 ⁸ | 100 | 85 | 75 | 4.5 | 0.00 | " | 平熱 | " | 52 | 多 | 著変なし | |
| 22 日 | 7.6×10 ⁸ | 100 | | 92 | 2.3 | 0.00 | | 平熱 | | 多 | | | |
| 50 日 | 9.2×10 ⁸ | 100 | | 69 | 6.6 | 0.00 | | 平熱 | | 多 | | | |
| 92 日 | 4.8×10 ⁸ | 100 | | 78 | 4.4 | 0.00 | | 平熱 | | 74 | 多 | | |
| 113 日 | 3.5×10 ⁸ | 100 | 93 | 70 | 1.5 | 0.00 | | 平熱 | | 44 | 多 | | |
| 127 日 | 6.9×10 ⁸ | 100 | 97 | 97 | 7.3 | 0.00 | | 平熱 | | 77 | 多 | | |
| 148 日 | 6.5×10 ⁸ | 100 | 66 | 46 | 1.1 | 0.00 | | 平熱 | | 多 | | | |
| 168 日 | 1.5×10 ⁷ | 100 | 73 | 45 | 2.7 | 0.00 | | 平熱 | | 多 | | | |
| 218 日 | 6.2×10 ⁷ | 100 | 73 | 58 | 1.2 | 0.00 | | 中等度熱 | | 55 | より多 | | |
| 225 日 | 1.0×10 ⁷ | 100 | 76 | 44 | 3.0 | 0.00 | | 中等度熱 | | 89 | より多 | | |

第 11 表 第 3 群 武 O INAH 毎日 0.2g 計 79.4g 使用

| 日 数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体 温 | 体 重 | 血 沈 | 喀痰回数 | レ 線 像 |
|---------|---------|-----|----|---|----|-----|-----------------------|-----|-----|-----|------|----------------------------------|
| | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100 | | | | | | |
| 治療 41 日 | 卅 | 卅 | 卅 | | ++ | 0 | SM | 平熱 | | 47 | 中 | VII 不 変 主病巣不変, 一部好転 |
| 79 日 | 卅 | | ++ | | ++ | 0 | PAS | 平熱 | 47 | 41 | 小 | |
| 109 日 | 卅 | | 卅 | | 卅 | 0 | " | 平熱 | 50 | 33 | 中 | |
| 120 日 | 卅 | | 卅 | | 卅 | 0 | " | 平熱 | | | 中 | |
| 127 日 | 卅 | | 卅 | | 卅 | 0 | " | 平熱 | | | | |
| 194 日 | 卅 | 卅 | 卅 | | + | 0 | " | 平熱 | | | | |
| 終了 85 日 | 卅 | 卅 | 卅 | | 卅 | 0 | " | 平熱 | | 15 | | 一部更に好転, 主病巣不変 同上+XL E. 同 上 |
| 110 日 | 卅 | 卅 | 卅 | | + | 0 | PAS+人工気腹 | 平熱 | | 10 | | |
| 172 日 | 卅 | 卅 | 卅 | | + | 0 | " | 平熱 | | 11 | | |

第 12 表 第 3 群 角 O INAH 毎日初 0.2g 後 0.3g 計 104.8g 使用

| 日 数 | INAH 耐性 | | | | | | 他の化学療法 及び 外科的療法 | 体 温 | 体 重 | 血 沈 | 喀痰回数 | レ 線 像 |
|---------|---------|-----|----|----|----|-----|-----------------------|------|------|-----|------|--------------------------|
| | 0 | 0.1 | 1 | 3 | 10 | 100 | | | | | | |
| 治療 81 日 | + | + | + | | + | 0 | SM | 時に微熱 | 42.5 | 15 | 多 | Vf. A. a. L + V 撤布巣好転 |
| 88 日 | 卅 | 卅 | 卅 | | 卅 | 0 | " | 時に微熱 | | | 多 | |
| 520 日 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 0 | 無 | 平熱 | 43.5 | 6 | 少 | |
| 334 日 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 0 | " | 平熱 | 45 | 4 | 少 | |
| 終了 2 日 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | 0 | " | 平熱 | 44.5 | 5 | 少 | 空洞縮小す |
| 11 日 | 卅 | | | | 卅 | 0 | " | 平熱 | 44.5 | 5 | 少 | |
| 87 日 | 17 | | 10 | | 10 | 0 | 人工気腹 | 平熱 | 44 | 5 | 少 | |
| 93 日 | 4 | | 3 | | 4 | 0 | " | 平熱 | 44 | 8 | 少 | |
| 107 日 | 30 | | | | 30 | 0 | " | 平熱 | 44 | 6 | 少 | |

の如く耐性持続例に大量使用者が多いように見えるが、やはり少数例なので確実なことは云えない。殊に本群中にも使用量 10g 以下の例が 1 例あり、これは全例中の最少使用量である。

5) 他の抗結核剤を併用又は INAH 終了後使用する事と復帰との関係を見ると、第 16 表で見るように第 3 群に他の薬剤を使用した例が多いようであるが、これが耐性を持続することと関係があるとは考えられない。

考 案

耐性の復帰と云う現象が確実に起つたと云えるためには次の条件が必要であると思う。

(1) 耐性復帰を示した時の対照培地に生えた集落数が特に減少していない事。これは排菌数自体が減少したために耐性菌も減少し、見かけの耐性復帰を示す場合を除外するためである。第 2 群中の 1 例は耐性復帰とともに

第 13 表

| | 例 数 | 軽 快 | 不 変 | 悪 化 |
|-------|-----|-----|-----|-----|
| 第 1 群 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| 第 2 群 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| 第 3 群 | 4 | 1 | 3 | 0 |

第 14 表 耐性の程度と復帰との関係

| INAH 耐性 | | 群別 | 第 1 群 | 第 2 群 | 第 3 群 |
|----------|-------|----|-------|-------|-------|
| | | | | | |
| 3 r/cc | 完全耐性 | | 0 | 0 | 0 |
| | 不完全耐性 | | 0 | 1 | 1 |
| 10 r/cc | 完全耐性 | | 0 | 0 | 3 |
| | 不完全耐性 | | 2 | 2 | 1 |
| 100 r/cc | 完全耐性 | | 0 | 0 | 0 |
| | 不完全耐性 | | 2 | 0 | 0 例 |

第 15 表 INAH 投与量と復帰との関係

| INAH 使用量 | 群 別 | 第 1 群 | 第 2 群 | 第 3 群 |
|----------|-----|-------|-------|-------|
| | | | | |
| < 10 g | | 0 | 0 | 1 |
| > 10 g | | 4 | 3 | 1 |
| < 60 g | | | | |
| > 70 g | | 0 | 0 | 3 例 |

第 16 表

| 例 数 | 他の薬剤を 使用したもの | | 使用しな いもの |
|-----|-----------------|-------|-------------|
| | 第 1 群 | 第 2 群 | 第 3 群 |
| 4 | 1 | | 3 |
| 3 | 1 | | 2 |
| 5 | 4 | | 1 |

対照培地に生える集落数も減少して来ているが、本例は死後剖検時空洞内容物より INAH 耐性を測定し、その復帰を確認している。

(2) 次の条件としては耐性菌産生の母体と考えられる空洞が虚脱療法その他で消失していないことを確かめる必要がある。計 7 例の耐性復帰例はすべて前後のレ線像において空洞に著変の認められないものである。復帰例中 1 例は INAH 投与中第一次胸成を行つているが、その以前に耐性の復帰が起つているので問題にならない。又 1 例は INAH 投与終了後人工気腹を行つているが、同様それ以前に復帰を示している。すなわち耐性復帰例のすべてにおいて生体内で耐性の復帰と云う現象が起つたものと考えてよい。それでは如何にしてこのような現象が起るのであるか。結核菌は INAH に対してと同様に SM に対しても容易に耐性を獲得し得るにも拘らず、SM 耐性は衆知の如く極めて感受性に復帰し難いも

のであり、INAH 耐性菌においてのみかかる現象の見られること、殊に薬剤投与中にも屢々耐性の復帰の見られることは興味のある事実である。私はこの事実を近來云われている INAH 耐性菌の毒力低下の問題と関連付けて説明したい。Barnett 等⁹⁾は既に前述の *in vitro* で証明された INAH 耐性の復帰を説明するのに菌の生活力の低下を以つてしている。彼等は INAH 含有培地を 2~3 回のみ通過する事によつて得られた INAH 耐性菌は毒力が低下している事実を見出し、毒力低下菌は生活力が弱いので INAH を含まない培地に移された時大部分又は全部死滅し、生き残つた菌又は逆変異菌がとつて代るのであると説明している。但しこの場合、毒力の低下が同時に試験管内増殖能力の低下を意味するかどうか疑問である。

今日結核菌の毒力とは主としてその菌の生体内における増殖能力であるとされている⁹⁾。

INAH 耐性菌の毒力については低下を主張している者あり、反対に正常であるとする者あつて、今日なお一致した意見が得られていない。平野⁹⁾等はマウス及びモルモットに対する毒力が殆んど消失していた事実を報告し、Steenken 等¹⁰⁾及び Middlebrook 等¹¹⁾はモルモットに対する毒力の低下乃至消失を認めている。又 Mitchison¹²⁾は耐性の度の高い程、毒力が低下すると報告している。彼等に反し Goulding 等¹³⁾及び Karlson 等¹⁴⁾はマウスに対し正常毒力を保持していたことを述べ、Peizer¹⁵⁾等はモルモットに進行性病変を起したことを報告している。この全然相反する成績は最近 Morse 等¹⁶⁾の云うように恐らく実験方法の相違によつて生じたものもあるうし、実験の対象とした菌株の相違によつて生じた場合も考え得る。しかしながら、INAH 耐性菌で明らかに動物に対し毒力の低下したもの乃至毒力を失つたものも認められることは事実である。私は私の第 1 群、第 2 群に属する INAH 耐性菌の毒力を測定した訳ではないけれども、これらが或いはこの毒力の減退又は消失した菌に属すると考え得られないであろうか。なおこの点については今後の研究に俟たねばなるまい。

耐性復帰例が特に症状の好転も悪化も示さないのが多いことは、複雑多岐な臨床症状は耐性菌の存続又は消失で直ちに左右されるものではないからだと考えてよいであろう。耐性菌の出現必ずしも症状の悪化を来さないのと同様である。

総括並びに結論

1) 空洞を有する浸潤型又は混合型肺結核患者 10 名に INAH を投与し、その耐性の持続性と臨床症状との関係を検討した。10 名中 2 名には間隔を置いて INAH 再治療を行つたので計 12 例について観察した事になる。

2) INAH 耐性の持続性により 12 例を 3 群に分つこ

とができた。第1群は4例で INAH 使用中に既に耐性の復帰の見られたもの。第2群は3例で INAH 終了後に耐性復帰の見られたもの。第3群は5例で INAH 投与終了後も同一耐性を長期間維持していたものである。

3) この3群の間で特に臨床症状の相違を見出すことはできなかつた。

御指導御校閲を戴いた内科医長小山善之博士、検査科小酒井望博士、種々御指導御協力を戴いた結核病棟主任三上次郎博士、同僚亀山禎医学士に深謝する。なお本研究に用いた費用は厚生省治療研究費によつた。記して感謝する。本論文の要旨は第27回結核病学会関東地方学会で発表した。

文 献

- 1) Pansy, F. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65: 761, 1952.
- 2) Barnett, M. et al.: Lancet, (i): 314, 1953.
- 3) 熊谷岱藏他: 日結, 12: 609, 昭 28.
- 4) 堂野前維摩郷他: 最新医学, 8: 976, 昭 28.
- 5) 芳賀敏彦: 第24回日本結核病学会関東地方学会発表.
- 6) 小酒井望他: 臨床病理, 1: 32, 昭 28.
- 7) 小酒井 望: 結核, 25: 317, 昭 25.
- 8) 染谷四郎他: 結核, 26: 24, 昭 26.
- 9) 平野憲正他: 東京医事新誌, 70: 371, 昭 28.
- 10) Steenken, W. et al.: Am. Rev. Tuberc., 68: 548, 1953.
- 11) Middlebrook, G. et al.: Science, 118: 297, 1953.
- 12) Mitchison, D. A.: Brit. Med. J., (i): 128, 1954.
- 13) Goulding, R. et al.: Lancet, (ii): 69, 1952.
- 14) Karlson, A. G. et al.: Proc. Staff Mett. Mayo clinic., 27: 373, 1952.
- 15) Peizer, L. R. et al.: Am. Rev. Tuberc., 68: 290, 1953.
- 16) Morse, W. C. et al.: Am. Rev. Tuberc., 69: 464, 1954.