

原 著

イソニコチン酸ヒドラジッド単独治療による

菌数の消長と菌形態およびイソニコチン酸

ヒドラジッド耐性菌出現の関係について

國立新潟療養所（所長 木村 元）

馬 場 真

（受付 昭和 29 年 12 月 17 日）

イソニコチン酸ヒドラジッド (INAH) を単独使用した場合、喀痰中菌数の増減と耐性菌の出現増加の関係について勝木等¹⁾は4型に分け、小酒井等²⁾は2群に分けて考察している。勝木等は塗抹検査によつており、小酒井等は定量培養法によつて1日喀出生菌数を計算する方法を行つているので両者の成績を同一には論ぜられないがいずれも菌数の消長と耐性菌の出現増加の間に一定の関係の存することが窺われる。また INAH 使用により結核菌の形態に変化のあらわれることは岩崎³⁾、三友⁴⁾および宮川⁵⁾等がその臨床報告の中で触れているが、私も変化を認めずでに発表⁶⁾したところである。そこで私は菌数の消長と耐性菌出現の問題に関連して菌形態の変化とも合せてそれら3者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

被検者： 空洞を有し常時排菌する重症肺結核患者で、INAH に耐性を有しない 11 名である。

INAH 服用方法： 1 日 2 回分服となし、最初の 1 週目は 1 日体重 1 kg につき 1 mg、2 週目は 2 mg、3 週からは 4 mg、ただし 1 例は体重に関係なく 1 日 200 mg となし、以後その量を 3～6 カ月以上の長期にわたり継続服用せしめた。

実験方法： 患者喀痰を INAH 投与前およびその後 1 回 1 回あて滅菌シャーレに採取、塗抹標本を作製、Ziehl-Neelsen 染色法で菌数 (100 視野中) ならびに菌形態を観察した。INAH 耐性検査には INAH を 0.1, 0 および 100 γ /cc 含有せしめた 3% 第 1 磷酸加里培地を使用、毎週または月 2 回あて検査した。

実験成績

1 例を除き著明な菌数の減少を認め、耐性菌出現後に菌数の再増加が認められた。菌形態はやはり 1 例を除き菌数の減少とともに著明な短縮を示し、短縮菌による菌様集合型態が出現した。それらの集合型態は菌数の増大とともに漸次消失、菌体は伸長を示し、しばしば

INAH 投与前の菌長を凌駕するものもあり、耐性菌の出現している場合には多種多様な多形態をとるに至る。菌数の最も減少する時期は 11 日から 55 日、集合型態の出現は 8 日から 29 日でいずれも菌数の最減少時に前駆して認められた。

第 2 症例で鏡鏡培養共に陰性化したが 5 カ月後には菌陽性となり、漸次菌数の増加を見たが同時に耐性菌も出現してきた。しかし第 9 症例では 2 カ月前後に耐性菌が出かかつたにもかかわらずまもなく消失したが塗抹上完全陰性とはならず減少のまま経過して 6 カ月後から菌数の増加を見た。しかし耐性菌は出現しなかつた。第 2 症例を除き他の全症例は耐性菌の出現を見てもなおしばらくは多少の動揺はあるが菌数減少のままの時期を継続しており、第 1 症例は 5 カ月後に菌数が増加してきたにもかかわらず耐性菌は減少傾向を見せ、第 9 および 11 症例は耐性菌が消失している。なお第 11 症例は投薬中止後まもなく一過性に耐性菌の出現を見ている。菌長に関しては概して不変の第 11 症例を除きほぼ再伸長の時期は菌数の増加時に一致し、第 1, 3 及び 5 症例は投与前より長くなつた。第 10 症例は著明な菌数の減少を示したが集合型態は認められなかつた。また第 11 症例では菌数の減少および菌短縮が著明でないにもかかわらず集合型態が認められた。

総括ならびに考案

菌数の消長と耐性菌出現との関係について小酒井等²⁾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り、菌数が著明に減少するものと著明でないものとの 2 群に分けているが、私の成績とは方法も異なるので対比しても必ずしも一致するとは思わないが第 11 症例の 1 例のみ比較的菌数減少が緩慢である他は著明な菌数の減少を見た。勝木等¹⁾は私と同様塗抹検査による方法で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。

I 型は 2～3 週から菌数が減少し、あるいはそのまま陰性化するもの。II 型は一度減少し 7～8 週頃から増加し、やがて耐性菌が現われるもの。III 型は第 1 週に著明に増

附 図

注 1) 横軸は治療月数 縦軸の横軸より上はGaffky 数 下は
INAH 耐性(濃度は%)

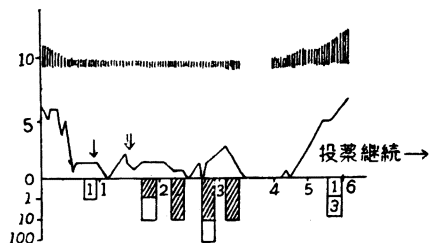
2) 符号 $\square$ 菌長 $\otimes$ 耐性陰性 $\ominus$ 培養陰性

↓ 集合型出現 ↓ 集合型出現著明

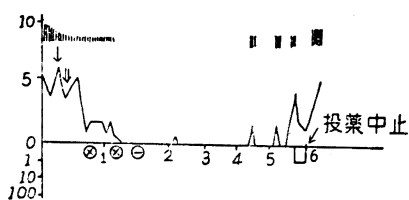
▨ 完全耐性

▬ 不完全耐性

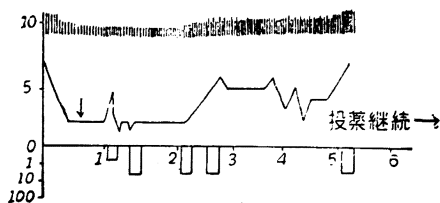
第 1 症例



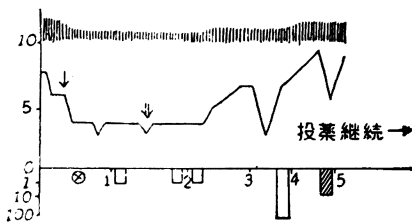
第 2 症例



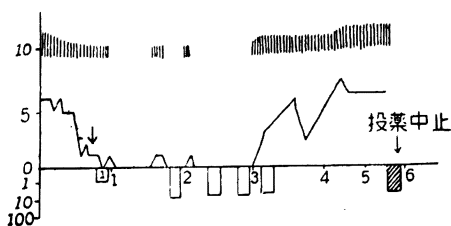
第 3 症例



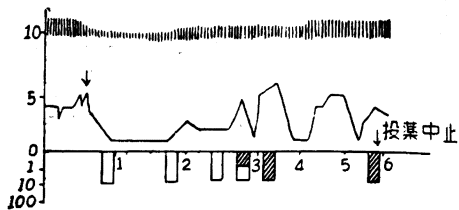
第 4 症例



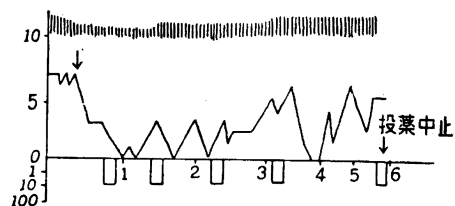
第 5 症例



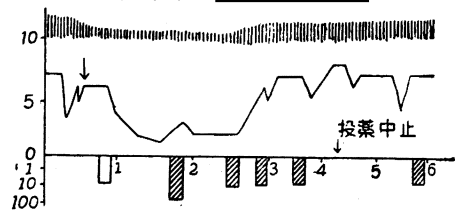
第 6 症例



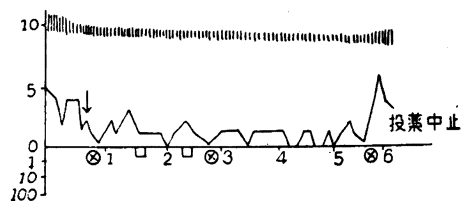
第 7 症例



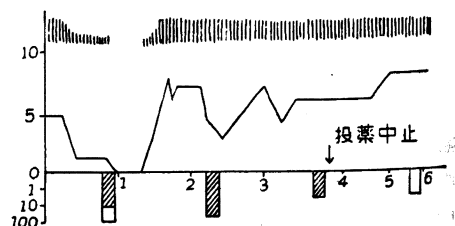
第 8 症例



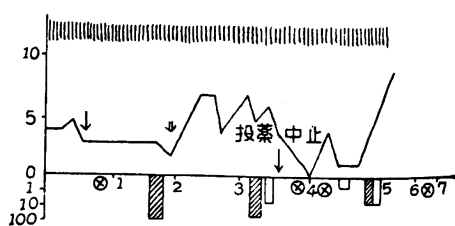
第 9 症例



第 10 症例



第 11 症例



加し、3 週頃から減少し、その後は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われるものとしている。これを私の成績に対比すると、第 2 症例は 6 カ月後に再び排菌を見ると同時に耐性菌の出現を見ているが大体Ⅰ型に相当するものと考えられる。しかし概して菌陰性化の少ないのは症例が空洞を有する重症者の為であろう。ⅡおよびⅢ型に該当するものは見当らない。しかし、第 2 症例の 6 カ月後の成績は頻りに耐性検査をやらなければ判然としながⅡ型の菌数が増加し、やがて耐性菌が現われる範疇に属する成績かもしれない。第 11 症例はⅣ型に相当するものと考えられるが、この症例は一度耐性菌が出現しながら 4 カ月後には耐性菌が消失している。以上の如く必ずしも一致しない成績を得たが勝木等は毎日塗抹検査を行つてゐるのに反し私は 1 週 1 回の検査によつたのでその相違も考えられると思う。

小酒井等²⁾は 12 例中 4 例に菌数が減少している時期に耐性菌を見ているが私の成績では一応菌が陰性化した第 2 症例を除き全例その傾向を有している。しかし、第 1 症例の如く、完全耐性菌を見ても菌数の動揺はかなり強いにもかかわらず著明な増加はなく、第 3 症例では不完全耐性菌でも 2 カ月後には著明な菌数の増加を見ており、菌数の増加時期と完全耐性および不完全耐性菌との間に一定の関連性は見出し得なかつた。なお INAH 使用中にかかわらず第ⅠおよびⅡ症例の 2 例は耐性菌の減少傾向を見せ、第 9 症例では出現した耐性菌が 4 カ月後には消失していることは興味深い。菌形態については第 11 症例を除き菌数の減少とともに著明な菌短縮を見、第 10 症例を除き集合形態の出現を見た。その集合形態は菌数の最減少時に前駆している。菌伸長は菌数の著明な増加時に大体一致し、耐性菌の出現している場合には菌形は多形態を示す。しかし、耐性菌でも第 1 症例の如く菌数増加の著明でない時期には菌長も短く、多形態は著明でない。しかし第 11 症例では 3 カ月後に菌数が減少し、耐性菌が認められなくなつた時期でも菌長はそのまま経過、著明な多形態が見られている。

この場合 5 カ月後に投薬中止後ではあるが一過性に耐性菌が出現しているのでそれらの間に何んらかの関連性があるのかもしれない。なお第 11 症例で短縮菌よりなる集合形態が出現しているにもかかわらず菌長に著明な

変化があらわれていないのは菌短縮が見られている時期にすでに一部に伸長菌が見られたため菌長はそれら長短両菌の平均値をとるからである。従つて一般に多形態を示してくると菌長の動揺が激しくなるので、形態を問題にする場合菌長(平均値としての)のみで云々することは当を得ないことになる。これらの問題に関しては別に近く発表⁷⁾する予定である。以上の諸成績から勝木等¹⁾の分類の他に菌数が減少している時期に耐性菌を見る型(私の成績では大部分この型に属する)のあることおよび INAH を単独長期に使用すると漸次耐性菌の出現を見る群と出現してもまもなく減少するかまたは消失してゆく群があり、菌形態の変化もそれらの変化と関連性を有することを知つた。

結 語

私は 11 名の空洞を有する重症肺結核患者に INAH 単独治療を行つて、喀出菌数(塗抹標本による)の消長と菌形態および INAH 耐性菌出現との関係をしらべ、次の如き結果を得た。

1) 1 例を除き著明な菌数減少を認め、同時に菌長は短縮を示し、集合形態の出現が認められた。菌数の最減少時は 11~55 日目で、集合形態の出現は 8~29 日目で各症例共菌数の最減少時より早く現われた。

2) 減少した菌数はまもなく再増加するが、1 例を除き耐性菌が見られて後に増加した。再増加時からは 1 例を除き菌伸長が見られ、形態的には多形態を示した。

3) INAH 治療中 2 例に出現した耐性菌の減少が認められ、1 例では消失した。

欄筆に臨み御指導、御校閲を戴いた木村所長に深謝致します。

文 献

- 1) 勝 木他 4 名: 日本臨牀結核, 12: 102, 昭 28.
- 2) 小酒井他 4 名: 結核, 29: 7, 昭 29.
- 3) 岩 崎他 5 名: 日本臨牀結核, 11: 450, 昭 27.
- 4) 三 友他 4 名: 日本臨牀結核, 11: 445, 昭 27.
- 5) 宮 川他 4 名: 診療之実際, 3: 401, 昭 27.
- 6) 馬 場: 医療, 8: 151, 昭 29.
- 7) 馬 場: 未発表.