

抗結核剤治療における耐性の臨床的研究

第2編 耐性と臨床効果について

名古屋大学医学部第一講座 (主任 日比野 進)

国立愛知療養所 (所長 久野 馨)

小 倉 貞 雄

(受付 昭和 30 年 3 月 14 日)

第1章 緒 言

先に抗結核剤治療終了後の耐性の推移について第1編に報告したが今回はさらに同症例について体温・赤沈・結核菌排出・喀痰・食欲・体重および胸部X線所見等の臨床的観察を行いそれ等の総合効果の如何と菌の耐性、感性および菌陰性化との関係、病症の程度との関係について検討しさらに薬剤耐性と感性の臨床的境界を考察したので報告する。

第2章 検査方法および判定法

耐性の判定基準は第1編に準じ各薬剤とも 10 γ 51% 以上を耐性, 50% 以下を感性とする。臨床効果の判定は厚生省化学療法研究協議会の判定基準に基き, 総合判定を略治・軽快・不変・悪化に四大別し, 正常化および好転を有効例とし不変および悪化を無効例として検査項目は体温・赤沈・喀痰中結核菌を取り上げた。なお PAS と TB₁ 使用例は少数なるため比較困難で報告できなかった。検査症例は第1編の経過をおつて耐性検査を施行した 95 例について臨床効果を投与前の状態と比較した。

第3章 検査成績

第1節 耐性, 感性, 菌陰性化と臨床効果について

第1項 SM-PAS 併用群 (SM 週2回間歇総量 40g PAS 1日 10g 連用総量 1200g 併用) (第1表)

26 例中終了時の総合臨床効果は軽快 9 例 (34.6%) で全例とも菌陰性を示し耐性は不明である。不変 17 例 (65.4%) でその中耐性 9 例, 感性 3 例, 菌陰性化 5 例を認め耐性例が著しく多い。悪化例は 1 例も認められなかった。終了後 2 カ月では不変より軽快となるもの 1 例を除いて変化はなく, 8 カ月後では死亡 3 例, 不変より悪化 1 例, 胸廓成形術 (以下胸成術) 施行による軽快 4 例と気胸による軽快 1 例を見る。18 カ月後では死亡 2 例, 胸成術による軽快 2 例と退所 5 例を認め SM 耐性の減弱による臨床効果の変化は認められず一般に菌陰性例に多数の軽快例を, 感性耐性を問わず菌陽性者に不変例を多く見ることは云うまでもないが不変例に耐性症例が多い。

第1表 SM-PAS 併用群

	No.	SM PAS	終了時		後2カ月		" 8カ月		" 18カ月	
			耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果
重 症	No. 1	SM ^{100R} PAS ^{10R}	不変	10R	不変	0	胸成術	(-)	軽快	
	No. 2	SM ^{100R} PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変		死亡 (腸結)			
	No. 4	SM ^{10R} PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変	10R	不変	10R	不変	
	No. 8	SM ^{10R} PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変	0	胸成術 軽快			
	No. 11	SM ^{10R} PAS ^{10R}	不変	10R	不変		死亡 (事故)			
	No. 13	SM ^{10R} PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	
	No. 16	SM ^{10R} PAS ⁽⁻⁾	不変	10R	不変	10R	不変	(-)	不変	
	No. 18	SM ^{100R} PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変	100R	不変	100R	不変	
	No. 22	SM ^{10R} PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変	(-)	不変		死亡 (瘧血)	
	No. 3	SM ⁽⁻⁾ PAS ⁽⁻⁾	不変	(-)	不変	(-)	不変		死亡 (瘧血)	
中 等 症	No. 12	"	(-)	不変	(-)	不変	死亡 (瘧血)			
	No. 6	"	0	軽快	0	軽快	0	胸成術 軽快	0	退所 略治
	No. 7	"	0	軽快	0	軽快	0	気胸 軽快	0	退所 略治
	No. 10	"	0	軽快	0	軽快	0	胸成術 軽快	0	略治
	No. 15	"	0	不変	0	不変	0	不変	0	不変
	No. 17	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	退所 軽快
	No. 19	"	0	不変	0	不変	0	軽快	0	軽快
	No. 20	"	0	不変	(-)	不変	(-)	悪化	(-)	悪化
	No. 25	"	0	不変	0	不変	0	不変	死亡 (事故)	
	No. 26	"	0	軽快	0	軽快	0	胸成術 軽快	0	退所 略治
中 等 症	No. 23	SM PAS	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変
	No. 5	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	退所 軽快
	No. 9	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	軽快
	No. 14	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	軽快
	No. 21	"	0	不変	0	軽快	0	軽快	0	退所 軽快
No. 24	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	胸成術 軽快	

第2項 SM 連用群 (SM 1日1g 連用総量 40g)
(第2表)

7例中終了時に軽快2例(28.6%)その中菌陰性化および耐性のおおの1例を認め、不変4例(57.1%)は全例とも耐性を示し、悪化1例(14.3%)は耐性例であつた。4ヵ月後では退所1例の他変化なく10ヵ月後で悪化より不変、不変より悪化となるもの各々1例を、22ヵ月後では退所2例、不変より軽快1例、No.31の如く10r耐性例にSMを再投与して悪化例より不変例となるもの1例を見る。以上不変例および悪化例はすべて耐性例であつた。

第2表 SM 連用群

			終了時		後4ヵ月		"10ヵ月		"22ヵ月	
			耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果
重症	No. 27	SM	1000 _R	不変	100R	不変	10R	不変	(-)	不変
	No. 28	"	1000 _R	悪化	1000 _R	悪化	10R	不変		退所
	No. 29	"	100R	不変	10R	不変	10R	不変	10R	不変
	No. 30	"	10R	軽快		退所				
	No. 31	"	10R	不変	10R	不変	10R	悪化	SM再100R	不変
	No. 32	"	10R	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	軽快
	No. 33	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快		退所

第3項 SM 間歇群 (SM 週2回間歇総量 40g)
(第3表)

5例中終了時の総合効果は軽快2例(40%)で全例菌陰性を示し、不変2例(40%)の中耐性、感性のおおの1例を認め、悪化1例(20%)は耐性例である。終了後2ヵ月では不変より悪化、悪化より不変、軽快より不変、不変より軽快例をおおの1例を認め8ヵ月後でNo.34の如くSM再投与にかかわらず不変より悪化例となるものNo.35の如くSM再投与により不変より軽快例になるものを認める。

第3表 SM 間歇群

			終了時		後2ヵ月		"8ヵ月		"18ヵ月	
			耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果
重症	No. 34	SM	1000 _R	不変	100R	悪化	(-)	不変	SM再100R	悪化
	No. 36	"	10R	悪化	10R	不変	10R	不変	10R	不変
	No. 38	"	(-)	不変	(-)	軽快		退所		
	No. 35	"	0	軽快	0	軽快	(-)	不変	(-)	軽快
	No. 37	"	0	軽快	0	不変	0	軽快	(-)	軽快

第4項 PAS 連用群 (PAS 1日10g 連用総量 1200g)
(第4表)

9例中終了時臨床効果は軽快3例(33.3%)は全例菌陰性を示し、不変5例(55.5%)の中耐性2例および感性3例を認め、悪化例は1例(11.2%)で感性を示す。終了後2ヵ月では効果に変化なく8ヵ月後で悪化より不変1例を見る他は20ヵ月後に至るも変化は認めら

第4表 PAS 連用群

			終了時		後2ヵ月		"8ヵ月		"20ヵ月	
			耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果
重症	No. 47	PAS	10R	不変	10R	不変	10R	不変	(-)	不変
	No. 46	"	10R	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変
	No. 40	"	(-)	悪化	(-)	悪化	(-)	不変	0	不変
	No. 42	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変
	No. 45	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変
	No. 43	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	軽快
	No. 44	"	0	軽快	0	軽快	(-)	軽快	(-)	軽快
中等症	No. 39	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0	軽快
	No. 41	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変

れない。

第5項 TB₁ 連用群 (1日0.1g 連用総量 20g)
(第5表)

6例中終了時に軽快2例(33.3%)はともに菌陰性化例であり、不変4例(66.7%)は耐性感性各々2例を認め悪化例はない。終了後2ヵ月で変化は見られず、8ヵ月後にて不変より悪化1例、胸成術による軽快1例を、20ヵ月後では悪化より死亡と不変より死亡例を2例と退所者1例を見る。

第5表 TB₁ 連用群

	TB ₁ 連用群	終了時		後2ヵ月		"8ヵ月		"20ヵ月	
		耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果
重症	No. 48	TB ₁	10R	不変	(-)	不変	(-)	悪化	死亡
	No. 51	"	100R	不変	100R	不変	10R	不変	0 悪化
	No. 49	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	死亡
	No. 52	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	0 不変
	No. 50	"	0	軽快	0	軽快	0	不変	胸成術者 退所略治
	No. 53	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0 軽快

第6項 INH 連用群 (1日0.2g 連用総量 25g)
(第6表)

20例中終了時の臨床効果は軽快7例(35%)中感性4例、菌陰性化3例を認め、不変12例(60%)その中耐性感性各々5例と菌陰性化2例を、悪化1例(15%)は感性を示している。2ヵ月後では殆んど変化なく6ヵ月後にて不変より悪化せるもの2例と軽快より不変例となるもの1例で以上3例はすべて菌陽性者でありその他退所者2例を認める。18ヵ月後では退所者3例、死亡3例、胸成術による略治1例、不変より軽快1例を見る。一般に菌陽性者に不変例が多く治療終了後において耐性症例に不変例が多い。

第7項 INH 間歇群 (週2回間歇1日0.2g 総量 15g) (第7表)

15例中終了時に軽快5例(33.3%)その中感性1例、

第6表 INH 連用群

INH 連用	終了時		後2ヵ月		"6ヵ月		"18ヵ月		
	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果	
重症	No. 57	INH	10R	不変	10R	不変	(-)	不変	退所
	No. 62	"	100R	不変	100R	不変	10R	不変	10R
	No. 67	"	10R	不変	(-)	不変	(-)	悪化	死亡
	No. 70	"	10R	不変	10R	不変	(-)	不変	(-)
	No. 73	"	10R	不変	10R	不変	(-)	不変	(-)
	No. 54	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	0
	No. 58	"	(-)	悪化	(-)	悪化	(-)	悪化	(-)
	No. 59	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	軽快	退所
	No. 64	"	(-)	軽快	(-)	軽快	退所	退所	退所
	No. 69	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変	死亡
中等症	No. 71	"	(-)	軽快	(-)	軽快	(-)	不変	死亡
	No. 72	"	(-)	軽快	(-)	軽快	(-)	軽快	退所
	No. 61	"	0	不変	0	不変	0	不変	0
	No. 56	"	(-)	軽快	(-)	軽快	退所	退所	退所
	No. 60	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	悪化	(-)
	No. 66	"	(-)	不変	(-)	不変	0	不変	0
	No. 55	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0
	No. 63	"	0	軽快	0	軽快	10R	不変	(-)
	No. 65	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快	0
No. 68	"	0	不変	退所	退所	退所	退所	退所	

第7表 INH 間歇群

INH 間歇	終了時		後2ヵ月		"12ヵ月			
	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果		
重症	No. 82	INH	10R	不変	(-)	不変	(-)	悪化
	No. 78	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	不変
	No. 83	"	(-)	不変	(-)	不変	(-)	死亡
	No. 87	"	(-)	不変	(-)	不変	0	不変
	No. 74	"	0	軽快	(-)	軽快	(-)	軽快
	No. 80	"	0	不変	(-)	不変	(-)	悪化
	No. 81	"	0	軽快	0	軽快	0	軽快
中等症	No. 84	"	0	不変	0	不変	(-)	不変
	No. 79	"	10R	不変	(-)	不変	退所	退所
	No. 76	"	(-)	軽快	0	軽快	0	胸成術
	No. 85	"	(-)	不変	(-)	不変	0	軽快
	No. 86	"	(-)	不変	(-)	不変	0	悪化
	No. 88	"	(-)	不変	(-)	軽快	0	胸成術
症	No. 75	"	0	軽快	(-)	軽快	(-)	軽快
	No. 77	"	0	軽快	(-)	軽快	(-)	軽快

菌陰性化4例を認め、不変10例(66.7%)内耐性2例、感性6例、菌陰性化2例を認め悪化例は見られない。2ヵ月後では不変より軽快1例を12ヵ月後では退所死亡各々1例と胸成術による軽快2例、不変より悪化3例および軽快1例を見る。一般に菌陽性者は感性耐性を問わ

ず不変例が多い。

第8項 INH-SM および PAS 併用群 (SM 週2回間歇総量 30g, INH 週2回間歇総量 6g, PAS 1日10g 連用総量 1000g 二者併用) (第8表)

7例中終了時臨床効果は軽快3例(42.9%)で中感性1例、菌陰性化2例を認め不変4例(57.1%)は全例とも感性を示す。2ヵ月後で不変より悪化1例を12ヵ月後に退所死亡各々2例と胸成術による軽快1例および不変より軽快例となるもの2例を見る。

第8表 INH-SM および PAS 併用群

INH-SM-PAS 併用	終了時		後2ヵ月		"12ヵ月	
	耐性	効果	耐性	効果	耐性	効果
重 No. 89	INH SM	(-)	不変	(-)	不変	0
重 No. 90	INH SM	(-)	不変	(-)	不変	退所
中 No. 91	INH SM	0	軽快	0	軽快	0
中 No. 92	INH SM	0	軽快	0	軽快	0
重 No. 93	INH PAS	(-)	不変	(-)	悪化	死亡
重 No. 94	INH PAS	(-)	軽快	(-)	軽快	退所
中 No. 95	INH PAS	(-)	不変	(-)	不変	0

第9項 病症の程度と耐性・感性・菌陰性化と臨床効果について (第9表)

投与方法別に経過を観察した95例の症例中重症者は70例でその中耐性群27例(38.6%),感性群22例(31.4%),菌陰性群21例(30%)で各群における臨床効果は耐性群27例中軽快1例(3.7%),不変24例(88.8%),悪化2例(7.5%)を認め感性群22例中軽快4例(18.1%),

第9表 病症の程度と耐性・感性・菌陰性化と臨床効果について

	耐性			感性			菌陰性			
	軽快	不変	悪化	軽快	不変	悪化	略治	軽快	不変	悪化
重症70例	1 (3.7)	24 (34.8)	2 (7.5)	4 (13.1)	16 (72.7)	2 (9.2)		14 (66.7)	7 (33.3)	
小計	27例(33.6%)			22例(31.4%)			21例(30%)			
中等症25例		1 (4)		2 (20)	8 (80)			12 (85.7)	2 (14.3)	
小計	1例(4%)			10例(40%)			14例(56%)			

不変6例(72.7%),悪化2例(9.2%)で耐性群に比し軽快例をやや高率に認めるも両群の軽快例の間に統計学的有意の差は見られない。菌陰性化群21例の中軽快14例(66.7%),不変7例(33.3%)で悪化例は1例もなく軽快例の著しい増加を認める。中等症例は25例でその

中耐性 1 例 (4%)、感性群 10 例 (40%)、菌陰性化群 14 例 (56%) を認め重症例と比較すると耐性例の著減と菌陰性化例の増加を認める。各群の臨床効果は耐性群 1 例は不変を、感性群 10 例はその中軽快 2 例 (20%)、不変 8 例 (80%) を示し菌陰性化群 14 例は軽快 12 例 (85.7%) と不変 2 例 (14.3%) で軽快例を高率に認める。

第 2 節 臨床的耐性と感性の境界について

第 1 項 SM 耐性と体温 (第 10 表)

SM 1r 感性 16 例中有効 (正常化および好転) 6 例 (37.5%)、無効 (不変および悪化) 10 例 (62.5%)。1r 耐性 41 例中有効 18 例 (43.8%)、無効 23 例 (56.2%)。10r 1~75% 耐性 20 例中有効 7 例 (35%)、無効 13 例 (65%)。10r 76~100% 耐性 12 例中有効 4 例 (33.3%)、無効 8 例 (66.7%)。100r 1~75% 耐性 11 例中有効 3

例 (27.3%)、無効 8 例 (72.7%)。100r 76% 以上耐性 5 例および 1000r 耐性 6 例は全例が無効例である。10r 75% 耐性以下の群と 76% 以上耐性群に区分すると 10r 75% 耐性以下の症例 77 例中有効 31 例 (40.3%)、無効 46 例 (59.7%) と 10r 76% 以上耐性 34 例中有効 7 例 (20.6%)、無効 27 例 (79.4%) を認め両群の間に 5% 以下の危険率において統計学的有意の差を見る。

第 2 項 INH 耐性と体温 (第 11 表)

INH 1r 感性 41 例中有効 16 例 (39.1%)、無効 25 例 (60.9%)。1r 耐性 35 例中有効 12 例 (34.3%)、無効 23 例 (65.7%)。10r 1~75% 耐性 13 例中有効 3 例 (23.1%)、無効 10 例 (76.9%)。10r 76~100% 耐性 5 例とも全部無効。100r 25% 以下耐性 7 例中有効 2 例 (28.6%)、無効 5 例 (71.4%)。1000r 26% 以上耐性 5 例は全例無効である。1r 100% 耐性以下の群と 10r 耐性以上の群に区分すると 1r 100% 耐性以下の症例 76 例中有効 28 例 (36.8%)、無効 48 例 (63.2%) を 10r 耐性以上の症例 30 例中有効 5 例 (16.7%)、無効 25 例 (83.3%) を認め両群の有効例の間に 5% 以下の危険率において有意の差を認める。

第 10 表 SM 耐性と体温

体温	S M							
	~25%		26~50%		51~75%		76~100%	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
1000r	0	1	0	1	0	2	0	2
100r	1	1	1	3	1	4	0	5
10r	1	3	3	4	3	6	4	8
1r	2	2	1	2	7	5	8	14
1r(-)	6 10							

第 11 表 INH 耐性と体温

	I N H							
	~25%		26~50%		51~75%		76~100%	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
1000r								
100r	2	5	0	2	0	2	0	1
10r	0	2	2	6	1	2	0	5
1r	4	8	3	5	1	2	4	8
1r(-)	16 25							

第 12 表 SM 耐性と赤沈値

赤沈	S M							
	~25%		26~50%		51~75%		76~100%	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
1000r	0	1	0	1	0	2	0	2
100r	1	0	1	6	1	4	0	5
10r	2	2	5	6	2	9	3	12
1r	5	3	2	4	4	8	9	21
1r(-)	11 19							

第 13 表 INH 耐性と赤沈値

	I N H							
	~25%		26~50%		51~75%		76~100%	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
1000r								
100r	2	6	0	2	0	2	0	1
10r	2	1	2	6	1	3	0	6
1r	9	9	3	4	2	3	6	8
1r(-)	20 23							

第 14 表 SM 耐性と結核菌排出

排菌	S M							
	~25%		26~50%		51~75%		76~100%	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
1000r	0	1	0	1	0	2	0	2
100r	1	1	1	6	0	5	0	5
10r	1	6	3	10	1	11	2	14
1r	2	8	2	6	4	10	6	27
1r(-)	10 26							

第 15 表 INH 耐性と結核菌排出

	I N H							
	~25%		26~50%		51~75%		76~100%	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
1000r								
100r	2	7	0	2	0	2	0	1
10r	2	2	2	7	1	4	0	6
1r	5	18	5	5	2	4	5	10
1r(-)	18 34							

第 3 項 SM 耐性と赤沈値 (中等値) (第 12 表)

SM 1r 感性 30 例中有効 11 例 (36.7%) 無効 19 例 (63.3%)。1r 耐性 56 例中有効 20 例 (35.7%)、無効 36 例 (64.3%)。10r 75% 以下耐性 26 例中有効 9 例 (34.6%)、無効 17 例 (65.4%)。10r 76% 以上耐性 15 例中有効 3 例 (20%)、無効 12 例 (80%)。100r 75% 以下耐性 13 例中有効 3 例 (23.1%)、無効 10 例 (76.9%) で 100r 76% 以上耐性 5 例および 1000r 耐性 6 例は全例が無効例である。10r 75% 耐性以下の群と 76% 以上の群に区分すると 10r 75% 以下 112 例中有効 40 例 (35.7%)、無効 72 例 (64.3%) を、10r 76% 以上耐性 39

例中有効6例(15.4%)、無効33例(84.6%)を認め両群の間に同様にして有意の差を認める。

第4項 INH 耐性と赤沈値 (第13表)

INH 1r 感性 43 例中有効 20 例(46.5%)、無効 23 例(53.5%)。1r 耐性 44 例中有効 20 例(45.5%)、無効 24 例(54.5%)。10r 75% 以下耐性 15 例中有効 5 例(33.3%)、無効 10 例(66.7%)。10r 76% 以上耐性 6 例は全例無効例。100r 25% 以下耐性 8 例中有効 2 例(25%)、無効 6 例(75%)。100r 26% 以上耐性 5 例は全部無効例である。1r 100% 耐性以下と 10r 以上耐性群に分けると 1r 耐性以下の症例 87 例中有効 40 例(46%)、無効 47 例(54%)を 10r 耐性以上の症例 34 例中有効 7 例(20.6%)、無効 27 例(79.4%)を認め両群の間に統計学的有意の差を認める。

第5項 SM 耐性と結核菌排出 (第14表)

SM 1r 感性 36 例中有効 10 例(27.8%)、無効 16 例(72.2%)。1r 耐性 65 例中有効 14 例(21.5%)、無効 51 例(78.5%)。10r 75% 以下耐性 32 例中有効 5 例(15.6%)、無効 27 例(84.4%)。10r 76%~100% 耐性 16 例中有効 2 例(12.5%)、無効 14 例(87.5%)。100r 50% 以下耐性 9 例中有効 2 例(22.2%)、無効 7 例(77.8%)。100r 51% 以上耐性 5 例および 1000r 耐性 6 例は全例が無効例である 1r 耐性以下と 01r 耐性以上の両群に区分すると 1r 耐性以下の症例 101 例中有効 24 例(23.8%)、無効 67 例(76.2%)と 10r 耐性以上の症例 73 例中有効 9 例(12.3%)、無効 64 例(87.7%)を認め両群の間に統計学的有意の差を認める。

第6項 INH 耐性と結核菌排出 (第15表)

INH 1r 感性 52 例中有効 18 例(34.6%)、無効 34 例(65.4%)。1r 耐性 49 例中有効 17 例(34.7%)、無効 32 例(65.3%)。10r 75% 以下耐性 18 例中有効 5 例(27.8%)、無効 13 例(72.2%)。10r 76% 以上耐性 6 例は全例が無効例。100r 25% 以下耐性 9 例中有効 2 例(22.2%)、無効 7 例(77.8%)。100r 26% 以上耐性 5 例は全例が無効例である。1r 耐性以下の群 101 例中有効 35 例(34.7%)、無効 6 例(65.3%)と 10r 以上耐性群 38 例中有効 7 例(18.4%)、無効 31 例(81.6%)の間に統計学的に有意の差を認める。

第4章 総括および考案

各種抗結核剤の使用時の臨床効果は原則的に耐性が高度かつ完全になるに従い減少し反対に耐性の低い程、さらに菌陰性化において効果の大なることは十分推察できるが、個々の臨床症状と耐性の関係について Steenken¹⁾ および小川(政)²⁾等は耐性の上昇とともに一度減少もしくは消失した菌が再び出現し臨床的にもその時期には喀痰量・咳嗽・食欲・体温等の一般症状も悪化を来すといひ、小酒井等³⁾は耐性出現と排菌状態には時間的なずれ

があり耐性の方が菌の増加より先に現われ臨床症状の悪化も先に現われると述べ排菌状態と耐性出現の密接なることを示している。投与法別による臨床効果と耐性出現および菌陰性化については Tempel 等の報告⁴⁾によると SM 単独群で臨床的改善を認めるもの 72.8%、菌陰性化 15%、耐性出現 75.9%。SM 間歇群では臨床的改善 67%、菌陰性化 8%、耐性出現 33.3%。SM-PAS 併用群は臨床的改善 63.2%、菌陰性化 37%、耐性出現 0% といひ菌陰性化と耐性出現率で併用群>間歇>単独の順に効果を認めているも臨床的改善では大差を認めていない。米国の Public Health Service⁵⁾の 28 週治療の菌陰性化の成績は SM-PAS 併用群で 36%、SM-INH 併用群 49%、INH 単独群 24% を報告し、英国の Medical Research Council⁶⁾の報告では SM-PAS 併用の SM 耐性と好転率は空洞の明瞭なる程耐性の出現率は高く且つ好転率もすくなく、INH-SM および PAS 併用群では体重増加と X線所見の軽快は前者に多いがその他の点では大体同様で菌陰性化率も大差はないといっている。わが国では熊谷等⁷⁾の菌陰性化率は INH 単独群 17.8%、INH 間歇群 80%、INH 間歇-SM 間歇-PAS 三者併用 65%、SM 間歇-PAS 併用 44.5% の報告があり各種投与法と臨床効果では海老名等⁸⁾は SM 単独群 34%、PAS 単独群 26.6%、TB₁ 単独群 21.4%、SM 間歇群 0%、SM 間歇-PAS 併用群 61.5% の好転率を挙げ併用群の秀れていることを示している。私の投与法別の総合臨床効果は SM 間歇-PAS 併用、SM 連用、SM 間歇、PAS 連用、TB₁ 連用、INH 連用、INH 間歇、INH-SM および PAS 併用群とも軽快率 30~40% 内外で大差を認めず、菌陰性化率では SM、INH とも併用群で最も高く間歇群は連用群よりも高い傾向が認められる。さらに重症および中等症 95 例の中より抗結核剤使用により胸廓成形術施行例を SM-PAS 併用 26 例中 6 例、TB₁ 連用 6 例中 1 例、INH 連用 20 例中 1 例、INH 間歇 15 例中 2 例、INH-SM 併用 4 例中 1 例合計 11 例を認めすべて軽快を示している。病症の程度と臨床効果では重症例の 27.1%、中等症例の 56% に好転率を認め重症例の場合は耐性出現率の高いことと菌陰性化率の低いことと関係があると考えられる。薬剤投与終了時の菌の感性・耐性・菌陰性化と臨床効果は菌陰性化群に軽快例が最も多く、感性群・耐性群の順となり、不変例はその逆を示している。

喀痰中結核菌がどの程度に耐性を獲得すれば臨床的に効果が見られなくなるかということは菌と生体と薬剤の三つの面より種々の要素が加わり複雑であるがそのことに関して Boudot⁹⁾等は SM の耐性出現と臨床効果を 1r 耐性 59 例中有効 53 例、無効 6 例。10~50r 7 例中有効 5 例、無効 2 例。50r 以上耐性 31 例中有効 4 例、無効 23 例、効果疑わしきもの 4 例を報告し、杉山等¹⁰⁾は

耐性の定量的測定と臨床効果の有無より SM, PAS, TB₁ では 10 r 10%, 20 r 5%, 50 r 2%。INH では 1 r 10%, 2 r 5%, 5 r 3%, 10 r 2% の附近を通る線を各々の濃度の臨床的耐性と感性の境界となし、芳賀¹¹⁾は SM, PAS, INH とも菌量の減少を認めたものは 10 r 以上 (INH は 1 r) で少なく、X線所見・熱・咳・喀痰等の効果は 10 r 以下 (INH は 1 r) のものに好転例が多く見られると報告している。さらに Meissner¹²⁾等は SM で高度の恒久性耐性を示したものは一部の例外を除いて大体臨床効果は不良であるといい、Davis と Lee¹³⁾は 10~100 r 耐性なればなお SM 治療に反応するも一般に 10~15 r に限界を置くべきであるとし、芳賀¹¹⁾も再投与に際して 10 r 不完全耐性ではなお効果が認められると述べている。INH 耐性では熊谷等⁷⁾は INH 耐性の低下後に再投与して効果を認めるが他方芳賀¹¹⁾は 1 r 以上耐性の場合の再投与例では効果はなかつたと報告している。私の成績では SM 耐性と体温および赤沈値の効果の有無で 10 r 75% 以下と 76% 以上の両群の間において、排菌の有効無効では 1 r 100% 以下と 10 r 以上耐性の両群の間に統計学的有意の差を認め、INH 耐性では体温・赤沈・排菌ともその臨床効果に 1 r 100% 以下と 10 r 以上耐性の両群の間に統計学的有意の差を認める。他方 SM は 100 r 76% 以上耐性例および INH は 10 r 76% 以上と 100 r 26% 以上耐性例には 1 例の有効例も認めなかつた。従つて臨床的耐性の境界を SM では 1 r 100% ないし 10 r 76%, INH は 1 r 100% の点が適当と考えられさらに SM および INH 耐性検査では 5 r/cc 濃度の検査が必要であると考えられる。

第5章 結 論

当療養所入所患者に各種抗結核剤を投与し経過を観察せる 95 例について耐性検査と同時に臨床効果を判定し欠の如き成績を得た。

1) 投与別別の臨床効果で終了時の軽快率は SM 間歇-PAS 併用, SM 連用, SM 間歇, PAS 連用, TB₁ 連用, INH 連用, INH 間歇, INH 間歇-SM および PAS 併用群とも 30~40% 内外で大差を認めず、菌陰

性化率は SM 及び INH とも併用群で最も高率を示し、間歇群は連用群よりも高い傾向が見られる。

2) 耐性・感性・菌陰性化群と臨床効果で軽快例は菌陰性化群>感性群>耐性群の順に多く、不変例はその逆を示す。

3) 病症の程度と臨床効果では有効例が重症 70 例中 19 例 (27.1%) 中等症 25 例中 14 例 (56%) で 2 倍の高率に認められ、重症および中等症の耐性・感性・菌陰性化の出現率は重症 70 例中耐性 27 例 (38.6%), 感性 22 例 (31.4%), 菌陰性化 21 例 (30%) と中等症 25 例中耐性 1 例 (4%), 感性 10 例 (40%), 菌陰性化 14 例 (56%) を認める。

4) 臨床的耐性と感性の境界は SM の体温および赤沈値の効果においては 10 r 76%, 排菌においては 1 r 100%, INH の体温・赤沈値・排菌における効果では 1 r 100% の点が適当と考えられる。

文 献

- 1) Steenken et al: Am. Rev. Tbc., 65; 754. 1952.
- 2) 小川(政)他: ヒドラジッドの臨床, 中外医学社, p. 141. 昭 27.
- 3) 小酒井他: 結核, 27; 432. 昭 27.
- 4) Tempel et al: Am. Rev. Tbc., 63; 295. 1951
- 5) Public Health Service: Am. Rev. Tbc., 67; 553. 1953.
- 6) Medical Research Council: Brit. Med. J., 4787. 735. 1952.
- 7) 熊谷他: 日本臨床結核, 12; 609. 昭 28.
- 8) 海老名他: 日本臨床結核, 11; 555. 昭 27.
- 9) Baudot et al: Rev. de la Tbc., 16; 60, 1950.
- 10) 杉山他: 臨牀と研究, 31; 28. 昭 29.
- 11) 芳賀: 結核研究の進歩, 医学書院, 第 8 号, 187 頁, 昭 29.
- 12) Meissner et al.: Brit. Klin. Tbc., 109; 308. 1953.
- 13) Davis and Lee: 6 th. Streptom. Conf. Vet. Adm., 179. 1948.