

結核菌の薬剤耐性測定における蓄痰と早朝痰の異同とその臨床的意義について

甲斐義宏・杉浦宏政

東京大学伝染病研究所 (教授 北本 治)

埼玉県立小原療養所 (所長 藤岡万雄)

受付 昭和 32 年 6 月 29 日

肺結核患者の喀痰中の結核菌は抗結核剤の使用によって漸次耐性を獲得してゆが、これら喀痰中の耐性度と肺病変内の耐性度とは必ずしも一致せず、また同一肺内にあつても異なる病巣内の結核菌は必ずしも同一の耐性度を示すとは限らないという。喀痰内の結核菌の抗結核剤耐性はこれら各種病巣内の結核菌の耐性度の総和の平均という形で現わされるとも考えられる。

一方、現在の喀痰中の結核菌の耐性は一般に早朝痰から測定されている。しかし各種病巣内によつて結核菌の耐性度が異なるので、われわれのつかむ耐性度が実際の病巣のそれより低いということのないようにすることが望ましく、したがつて各種病巣に由来する喀痰をできるだけ多く集めた喀痰が耐性検査にあつてはよい材料になる筈である。われわれはそのような考えのもとに肺結核患者の 1 日の喀痰総量 (蓄痰) を用いて結核菌の抗結核剤耐性を測定すると共に、これと早朝痰を用いた結核菌の耐性度測定との比較を行った。

検査方法

喀痰は肺結核患者 25 名より採取した。これらの患者は病型 IV A 型または VII 型の症例で、すでにかなりの抗結核剤を用いているもののみであつた。なお喀痰採取に先立ち、その前日 1 日間は全く抗結核剤の投薬を中止し、喀痰内に抗結核剤が混入して耐性検査に障害を起すことのないように心掛けた。

採取方法は早朝第 1 回目の喀痰だけをとりこれを早朝痰とし、その後の 1 日中の喀痰および翌早朝痰までを含めて 1 日量の喀痰すなわち蓄痰とした。

耐性検査法は直接法を用いた。耐性培地は小川固形培地に Streptomycin は 1 γ , 10 γ , 100 γ , P A S は 1 γ , 10 γ , 100 γ , I N H は 1 γ , 5 γ , 100 γ , を含むように作り、各耐性度毎に 2 本あて接種できるようにした。なお薬剤を含まない小川培地 (3% 固形) を対照とした。

喀痰は量および色を記載した後、4% 苛性曹達を喀痰量と等量に加えた上、よく攪拌し、その 0.1cc を各培地の上に接種した。

培地に接種後は 1 週毎に培地上の結核菌の発育を観察し、第 8 週後までで観察を中止し、成績を集計した。

検査成績

1. 蓄痰の性状

25 の蓄痰中粘液膿性 21, 膿性 1, 粘液性 2, 粘液膿性血性 1 であつた。量は 10cc 以下 5, 20cc 以下 7, 30cc 以下 4, 40cc 以下 2, 40cc 以上 7 であり、最高は 200cc であつた。

2. SM 耐性

早朝痰と蓄痰とではどちらが耐性度が高いか、またどちらの方が結果が早くわかるかを検討した。

耐性度よりみると早朝痰・蓄痰ともに同じ耐性度のもは 25 個中 22 個 (88%), 耐性度の異なるものは 25 個中 3 個 (12%) である。異なるものでは早朝痰で感受性、蓄痰で 100 γ 完全耐性が 1 つあり、他の 2 つは早朝痰で 1 γ 完全耐性・10 γ 不完全耐性、蓄痰で 10 γ 完全耐性のもとの、早朝痰で 100 γ 完全耐性、蓄痰で 10 γ 完全耐性・100 γ 不完全耐性のもので、不完全耐性まで入れると大体同じになる。

次に耐性度の決定までに要した期間からみると早朝痰と蓄痰と同じ週に判定できたものは 25 個中 5 個 (20%) で、残り 20 個 (80%) は耐性決定までの期間がちがつており、早朝痰の方が早く判つたもの 10 個 (40%), 蓄痰の方が早いもの 10 個 (40%) であつた。

表 1 S M 耐性

SM耐性	早朝痰	早朝蓄痰	早朝痰=蓄痰	早朝痰<蓄痰	早朝痰>蓄痰
0	1	0	0	0 <100 γ 完全	100 γ 完全 >10 γ 完全
1 γ 完全	12	11	11	1 γ 完全 < 10 γ 完全	
10 γ 完全	7	9	7		
100 γ 完全	4	4	3		
1 γ 不完全	1	1	1		
10 γ 不完全	0	0	0		
100 γ 不完全	0	0	0		
計	25	25	22	2	1

耐性決定までの期間(週)

3	4	4	3	7週<4週 6週<5週	4週>7週 5週>6週
4	3	1	0	7週<6週 7週<6週	5週>6週 5週>6週
5	5	10	1	8週<4週	6週>7週
6	5	6	1	8週<4週 8週<6週	6週>7週 6週>8週
7	7	3	0	8週<6週 8週<6週	7週>8週 8週>9週
8	0	1	0	8週<6週	8週>9週 発育せず>8週
発育せず	1	0	0		
計	25	25	5	10	10

表2 P A S 耐性

PAS耐性	早朝痰	蓄痰	早朝痰=蓄痰	早朝痰<蓄痰	早朝痰>蓄痰
0	5	6	4	0<10γ不完全 1γ完全<10γ完全	1γ不完全>0 1γ不完全>0
1γ完全	5	2	2	1γ完全<10γ完全 1γ完全<10γ完全	
10γ完全	12	13	9	1γ完全<10γ完全 1γ完全<10γ完全	
100γ完全	0	2	0	1γ完全<10γ完全	
1γ不完全	2	0	0	10γ完全<100γ完全	100γ不完全: 10γ完全
10γ不完全	0	1	0	10γ完全: 100γ不完全	
100γ不完全	1	1	0		
計	25	25	15	6(1)	2(1)

耐性決定までの期間

3週	0	1	0	7週<6週 8週<6週	4週>5週 4週>8週
4週	2	0	0	8週<6週	6週>7週 6週>8週
5週	0	1	0	8週<7週	6週>8週 6週>8週
6週	4	3	0	9週<7週 9週<8週	7週>8週 7週>8週
7週	6	5	1	7週<3週	8週>9週 6週>0 8週>0
8週	6	8	1	0<7週	
9週	2	1	0		
発育せず	5	6	4		
計	25	25	6	7(1)	9(2)

表3 I N H 耐性

INH耐性	早朝痰	蓄痰	早朝痰=蓄痰	早朝痰<蓄痰	早朝痰>蓄痰
0	11	9	9	0<1不完全	5γ完全>1γ完全
1γ完全	5	9	4	0<1γ完全	5γ不完全>1γ不完全
5γ完全	4	5	3	1γ不完全<1γ完全	5γ不完全:1γ完全

100γ完全	0	0	0	1γ完全<5γ完全 5γ不完全<5γ完全	5γ不完全:5γ完全
1γ不完全	2	2	0	1γ不完全<1γ完全	
5γ不完全	3	0	0		
100γ不完全	0	0	0		
計	25	25	16	5	2(2)

耐性決定までの期間(週)

3週	1	1	1	6週<5週	4週>8週
4週	2	1	1	7週<5週	6週>7週
5週	0	3	0	8週<5週	6週>8週
6週	5	2	1	8週<6週	6週>8週
7週	3	3	1	9週<8週	7週>8週
8週	2	6	0		0>7週
9週	1	0	0		0>8週
発育せず	11	9	9		
計	25	25	13	5	5(2)

3. PAS耐性

PAS耐性では25個中4個は感受性であったが、残り21個中早朝痰・蓄痰ともに同じ耐性度のもは11個(52.4%)、異なるものは10個(48.6%)であった。なおこの場合には蓄痰の方に高い耐性を示したものが多かった。耐性度決定までに要した期間をみると早朝痰・蓄痰で同じ週に決定できたものは21個中2個(9.4%)で、残りはいずれも期間を異にし、1週の相異のもの9個、2週の相異のもの5個、3週の相異のもの0、4週の相異のもの2個で、早朝痰・蓄痰いずれが早いとも決定しなかった。

4. INH耐性

INH耐性では25個中9個は感受性であったが、残り16個中7個(43.8%)は早朝痰・蓄痰ともに同じ耐性度を示し、9個(56.2%)は異なった耐性度を示した。しかし相異の程度は比較的に少なかった。

耐性度決定までに要した期間は、早朝痰・蓄痰で同じに決定したものが16個中4個(25%)で、残り12名(75%)は多少とも耐性度決定までの期間が異なっていた。1週の相異のものは4個、2週の相異のものは4個、3週の相異のもの1個、4週の相異のもの1個である。しかし早朝痰・蓄痰いずれが早いとも決定し難い。

5. 二者、または三者耐性度からみでの相異

SM, PAS, INH, いずれの耐性とも同じ耐性度のもは三者に耐性を示した14個中6個(42.8%)であり、二者に耐性のもものではSM・PAS耐性7個中4個SM・INH耐性2個中1個で耐性度が一致していた。

PAS・INH耐性はなかつた。

考 案

肺の病巣内の結核菌が病巣によつて同一肺内でも耐性を異にしていることは Partearroyo¹⁾, Bünger²⁾, Meissner³⁾, Tison⁴⁾, Johnson⁵⁾, Zebrowski⁶⁾, Turnbull⁷⁾, 北本⁸⁾, 浜崎⁹⁾, 安淵¹⁰⁾らによつて指摘されているが、これらの病巣別の耐性の相異が喀痰中にどのような形で表現されているかは臨床上重要な問題である。もちろん、病巣によつてはその中に発育した結核菌を容易に喀痰中に喀出せしめるものもあろうが、またなかなか喀痰中に容易に喀出せしめない病巣もあろう。したがつて喀痰を如何に十分に検査しても病巣内と同じ耐性を常に喀痰中の結核菌から証明しうるとは限らない。著者らはこの点を考慮しつつ、できるだけ各病巣の結核菌を集める意味で1日中の喀痰を集めてこれを通常行われる早朝痰の耐性検査成績と比較検討してみた。SM耐性については早朝痰、蓄痰とも余りひどい相異を認めず、相異した例数も少ないが、PAS耐性・INH耐性ではひどい相異ではないが、早朝痰と蓄痰とで耐性の異なるものが割合多く、一般に蓄痰の方に高い耐性を示す場合が多い傾向を示した。また耐性決定までに要した期間は多少の相異は早朝痰と蓄痰との間でみられたが、大体両者で特別な相異は認められない。

以上の成績から耐性検査に際しては早朝痰と蓄痰とで蓄痰の方が有利であるとの印象を受ける。

結 論

肺結核患者の1日中に喀出する喀痰(蓄痰)を集めて喀痰内結核菌の耐性検査を行い、早朝痰による耐性検査成績と比較した。一般にSM耐性では両者でひどい耐性の相異を認めないが、PAS耐性・INH耐性では両

者で耐性の相異しているものが割合に多く認められた。しかし耐性の相異の程度はそれほど大きくなく、蓄痰でやや高い程度であつた。耐性決定までに要した期間では早朝痰、蓄痰とも著しい相異はなかつた。

最後に御指導を賜つた恩師北本治教授、埼玉県立小原療養所藤岡万雄、吉田文香両博士に感謝の意を表します。

(本論文の要旨は昭和32年4月第32回日本結核病学会シンポジウム講演「結核菌の耐性について」にて北本教授によつて述べられた)

文 献

- 1) F.R. Partearroyo : Acta Phthisiologica, —1, 26~30, 1952.
- 2) Paul Bünger : Tbk-Arzt, 6—5, 293~298, 1952.
- 3) G. Meissner : Beitr. Klin. Tub., 109—4, 303~321, 1953.
- 4) F. Tison : Sern. Méd., 29—48. 49, 2483~2486, 1953.
- 5) Berkley H. Johnson : Dis. of Chest, 23—6, 686~692, 1953.
- 6) T. Zebrowski : Beitr. Klin. Tub., 113—4, 275~279, 1955.
- 7) F.W.A. Turnbull : Am. Rev. Tuberc., 73—3, 406~421, 1956.
- 8) 北本 治 : 第32回日本結核病学会シンポジウム講演.
- 9) 浜崎勝彦 : 東京医事新誌, 70—7, 367, 昭28.
- 10) 安淵義男 : 衛生検査, 3—5, 41~43, 昭29.