

肺結核患者におけるPASならびにINH高耐性株について

石井省悟

東京大学伝染病研究所臨床研究部 (部長 教授 北本 治)

受付 昭和31年11月13日

I 緒言

先に私は肺結核患者より分離した 1000 γ より 50000 γ に及ぶSM超高耐性株について報告¹⁾したが、今回は引き続きPASならびにINH高耐性株について検索し、薬剤の使用量、使用期間、併用療法、X線所見等との関係について報告する。

II 方法

昭和27年4月より30年7月に至る間に、伝染病研究所附属病院、佐倉厚生園その他数カ所の病院の入院ならびに外来患者より分離した結核菌を用い、耐性はその都度測定した。

薬剤の使用方法はPASは毎日10g内服するのを通常とし、INHは初期の単独連日使用例と、最近のPASあるいはSMを併用して週2回に投与せる例を含み、またIHMSとして使用された例も含まれている。

耐性検査は間接法に従い、小川または岡・片倉培地による分離結核菌をDubos Tween-Albumin培地に移し、その1週間培養をDubos基礎培地で0.05mg/ccの菌浮遊液とし、それを0.2ccあてすなわち、0.01mgあて薬剤含有Youmans培地に接種し、毎週観察して、判定は菌の発育状態がほぼ一定化する第3ないし第4週をもつてした。

薬剤濃度はPASは0, 1, 10, 100, 1000 γ /ccとし、INHは0, 1, 5, 10, 50, 100 γ /ccとした。

耐性の表示は北本の発表した^{2),3)}定量的意味を加味せる主動菌抵抗、中間菌抵抗、別動菌抵抗とした。なお耐性の限界についてはいろいろ議論のあるところであるが⁴⁾⁻⁶⁾、私はSM, PASは10 γ , INHは5 γ をもつて耐性菌とし、またそれぞれ1000 γ , 100 γ , 50 γ 以上に発育する菌を高耐性菌として扱った。

III 成績

(A) PAS高耐性株

表1および表2はそれぞれPAS使用量と主動菌抵抗および別動菌抵抗までを含んだ高耐性株ならびに耐性株との関係を示したもので、併用例数を括弧の中に示した。(以下同様で上段は完全併用例、下段は部分的併用例を示す。)

PASの使用量を900g, 1800g……と区分したのはP

ASが毎日10g内服を一般的使用法とされているので、それが3カ月、6カ月……と一致するようにしたためである。

表1 PAS使用量とPAS高耐性(主動菌抵抗)

γ /cc \ g	300~900	900~1800	1800~2700	2700~3600	3600~	計
0	16(¹² / ₁)	13(¹² / ₀)	17(¹¹ / ₆)	14(⁸ / ₆)	9(⁸ / ₁)	68(⁵¹ / ₁₄)
1		7(⁵ / ₂)	3(² / ₁)	7(³ / ₄)	7(⁵ / ₁)	24(¹⁵ / ₈)
10		4(² / ₁)	3(² / ₁)	4(² / ₂)	4(³ / ₁)	15(⁹ / ₅)
100			1(¹ / ₀)	2(¹ / ₀)	1(¹ / ₀)	4(³ / ₀)
1000				1(¹ / ₀)	1(⁰ / ₁)	2(¹ / ₁)
計	16(¹² / ₁)	24(¹⁹ / ₃)	24(¹⁶ / ₈)	28(¹⁵ / ₁₂)	22(¹⁷ / ₄)	114(⁷⁹ / ₂₈)
耐性(%)	0	16.7	16.7	25.0	27.1	18.4
高耐性(%)	0	0	4.2	10.7	9.1	5.3

()内は併用例数を示し、上段は完全併用、下段は部分併用を示す

表2 PAS使用量とPAS高耐性(別動菌抵抗まで含む)

γ /cc \ g	300~900	900~1800	1800~2700	2700~3600	3600~	計
0	12(¹⁰ / ₁)	7(⁷ / ₀)	12(⁸ / ₄)	10(⁶ / ₄)	9(⁸ / ₁)	50(³⁹ / ₁₀)
1	3(² / ₀)	9(⁷ / ₂)	6(⁴ / ₂)	6(³ / ₃)	3(² / ₀)	27(¹⁸ / ₇)
10	1	5(³ / ₁)	1(¹ / ₀)	6(³ / ₃)	5(³ / ₂)	18(¹⁰ / ₆)
100		2(¹ / ₀)	4(² / ₂)	4(² / ₁)	3(³ / ₀)	13(⁸ / ₃)
1000		1(¹ / ₀)	1(¹ / ₀)	2(¹ / ₁)	2(¹ / ₁)	6(⁴ / ₂)
計	16(¹² / ₁)	24(¹⁹ / ₃)	24(¹⁶ / ₈)	28(¹⁵ / ₁₂)	22(¹⁷ / ₄)	114(⁷⁹ / ₂₈)
耐性(%)	6.3	33.3	25.0	43.0	45.5	32.4
高耐性(%)	0	12.5	20.8	21.4	22.7	16.7

PASを300g以上使用した114例において、一般に出現しにくいとされている100 γ 以上の高耐性株^{7),8)}の出現率は主動菌抵抗で5.3%, 別動菌抵抗まで含めると16.7%に証明された。また10 γ 以上の耐性株の出現率は主動

菌抵抗で18.4%，別動菌抵抗まで含めると32.4%で、伊藤⁹⁾、Sweany¹⁰⁾らの報告に比し高率であったが、これは長期使用者が多かったことも関係している。

114株中107株は他の薬剤を併用されているが、PASの場合は併用の有無が高耐性株の出現に余り関係していない。使用量との関係は使用量の増加とともに高耐性株の出現率が増し、PASの使用量が2700g以上になるとPAS高耐性株は主動菌抵抗で約10%，別動菌抵抗まで含めると20%に見られる。この傾向は耐性株についても同様でそれぞれ約20%，40%に耐性例が見られる。

表3 PAS使用期間とPAS高耐性(主動菌抵抗)

γ/cc	月						計
	1~3	3~6	6~9	9~12	12~		
0	15(¹¹ / ₁)	10(⁹ / ₁)	15(¹² / ₂)	15(⁸ / ₇)	14(¹¹ / ₃)	69(⁵¹ / ₁₄)	
1		2(² / ₀)	7(⁴ / ₃)	6(⁴ / ₂)	9(⁵ / ₃)	24(¹⁵ / ₈)	
10		3(² / ₁)	2(¹ / ₀)	3(² / ₁)	7(⁴ / ₃)	15(⁹ / ₅)	
100			1(¹ / ₀)	2(¹ / ₀)	1(¹ / ₀)	4(³ / ₀)	
1000				1(¹ / ₀)	1(⁰ / ₁)	2(¹ / ₁)	
計	15(¹¹ / ₁)	15(¹³ / ₂)	25(¹⁸ / ₅)	27(¹⁶ / ₁₀)	32(²¹ / ₁₀)	114(⁷⁹ / ₂₈)	
耐性(%)	0	20.0	12.0	22.2	28.1	18.4	
高耐性(%)	0	0	4.0	11.1	6.3	5.3	

表4 PAS使用期間とPAS高耐性(別動菌抵抗まで含む)

γ/cc	月						計
	1~3	3~6	6~9	9~12	12~		
0	11(⁹ / ₁)	7(⁷ / ₀)	8(⁷ / ₁)	11(⁶ / ₅)	13(¹⁰ / ₃)	50(³⁹ / ₁₀)	
1	3(² / ₀)	3(² / ₁)	11(⁸ / ₃)	5(³ / ₂)	5(³ / ₁)	27(¹⁸ / ₇)	
10	1	3(² / ₁)	2(¹ / ₀)	5(³ / ₂)	7(⁴ / ₃)	18(¹⁰ / ₀)	
100		1(¹ / ₀)	3(¹ / ₁)	4(³ / ₀)	5(³ / ₂)	13(⁸ / ₃)	
1000		1(¹ / ₀)	1(¹ / ₀)	2(¹ / ₁)	2(¹ / ₁)	6(⁴ / ₂)	
計	15(¹¹ / ₁)	15(¹³ / ₂)	25(¹⁸ / ₅)	27(¹⁶ / ₁₀)	32(²¹ / ₁₀)	114(⁷⁹ / ₂₈)	
耐性(%)	6.6	33.3	24.0	40.8	43.8	32.4	
高耐性(%)	0	13.3	16.0	21.9	21.9	16.7	

表3、表4はPASの使用期間と高耐性株ないし耐性株の関係を見たもので、表に見る如くその関係は使用量との関係にはほぼ相似する。ただしこの場合例数が表1、表2に比し右に移行するが、これはPASの1日の使用量が8g、5g等と少ない場合があるためである。

表5 PAS高耐性と病型(主動菌抵抗)

γ/cc	病型				計
	IV	VII	不明		
0	26	40	3	69	
1	7	15	2	24	
10	3	12	0	15	
100	2	2	0	4	
1000	1	1	0	2	
計	39	70	5	114	
耐性(%)	15.4	21.4	0	18.4	
高耐性(%)	7.7	4.3	0	5.3	

表6 PAS高耐性と病型(別動菌抵抗まで含む)

γ/cc	病型				計
	IV	VII	不明		
0	19	29	2	50	
1	10	15	2	27	
10	4	13	1	18	
100	4	9	0	13	
1000	2	4	0	6	
計	39	70	5	114	
耐性(%)	25.6	36.1	20.0	32.4	
高耐性(%)	15.6	18.6	0	16.7	

表5、表6は病型とPAS高耐性株との関係を示したもので、病型は療研協議会が採っているX線の分類に従った。混合型の方が一般に重症例が多いにかかわらず、推計学的に混合型と、浸潤型との間には有意の差は認められない。

表7 PAS高耐性と空洞(主動菌抵抗)

γ/cc	空洞				計
	有	無	不明		
0	52	12	5	69	
1	18	1	5	24	
10	13	1	1	15	
100	4	0	0	4	
1000	2	0	0	2	
計	89	14	11	114	
耐性(%)	21.4	7.2	9.1	18.4	
高耐性(%)	6.8	0	0	5.3	

表 8 P A S高耐性と空洞(別動菌抵抗まで含む)

γ/cc	空洞			
	有	無	不 明	計
0	41	6	3	50
1	18	5	4	27
10	14	2	2	18
100	11	1	1	13
1000	5	0	1	6
計	89	14	11	114
耐 性 (%)	33.8	21.4	36.4	32.4
高耐性 (%)	18.0	7.2	18.2	16.7

表7, 表8は空洞とP A S高耐性株との関係を示し, この表には外来患者でX線写真を十分検討できなかった

ものの他, 不透明肺や膿胸を合併する患者で, 空洞の存在が考えられるが確認できなかった例が不明の欄に記入されている。表に見る如く高耐性株はほとんどすべて空洞を有する者に発現しており, また耐性株を見ても明らかに有空洞者に多い。

表9はP A Sに 100γ 以上の高耐性を示した19株の臨床的事項を表示したもので, 19株中12株は完全にSMまたはINHと使用され, 5株も部分的に併用されており, 単独使用例は僅か2株にすぎない。1500gの使用ですでに 100γ ないし 1000γ の高耐性を示したものもあるが, 概して3000g 以上の使用例に高耐性株が多い。

伊藤⁹⁾, Tempel¹⁰⁾らがP A Sの耐性は一時的のものと思われるといっている如く, 私の成績でも塩○株は中間菌抵抗で1000γ あつたものが一度消失し, 次にまた主動菌抵抗で1000γ となり, 佐○株は1ヵ月後の測定では耐性を失っている。しかし一方で竹○株は昭和25年5月

表 9 P A S高耐性例

姓 名	性	分離日	病型	空洞	使用量g	使用期間	使用法	耐 性	備 考
								主動 中間 別動	
■	♂	30. 5. 31	Ⅶ	+	2600	28. Ⅵ→Ⅹ 30. Ⅱ→Ⅴ	→SM併用 →INH併用	10 100	
■	♂	30. 6. 6	Ⅶ	+	3660	29. Ⅳ→30. Ⅴ	SM, INH併用	100	
■	♂	30. 2. 24	Ⅳ	+	2320	29. Ⅵ→30. Ⅱ	SM併用	100 1000	
■	♂	30. 4. 27	Ⅳ	+	3000	29. Ⅵ→30. Ⅳ	SM併用+INH併用	100	
■	♂	30. 6. 7	Ⅳ	+	3350	29. Ⅵ→30. Ⅵ	SM併用+INH併用	1000	
■	♂	30. 4. 27	Ⅶ	+	3500	27. Ⅵ→Ⅶ 28. Ⅰ→Ⅴ 29. Ⅺ→30. Ⅳ	単 独	100	30. Ⅴ末には0γとなった
■	♂	30. 3. 10	Ⅶ	+	2300	28. Ⅺ→29. Ⅲ 29. Ⅸ→30. Ⅲ	→INH併用 →SM, INH併用	1 100	
■	♀	27. 6. 4	Ⅳ	-	1600	26. Ⅶ→27. Ⅰ	単 独	10 100	
■	♂	30. 4. 21	Ⅶ	+	3200	25. Ⅸ→26. Ⅱ 27. Ⅸ→Ⅹ 29. Ⅻ→30. Ⅳ	→単 独 →SM併用 →SM, INH併用	10 1000	INH別動菌抵抗10γ
■	♀	30. 4. 18	Ⅳ	+	1500	29. Ⅻ→30. Ⅳ	SM併用	10 100	
■	♀	29. 12. 22	Ⅶ	+	2500	27. Ⅲ→29. Ⅸ	SM併用(部分的)	10 100	
■	♀	30. 3. 10	Ⅶ	疑	1500	29. Ⅸ→30. Ⅲ	SM, INH併用	10 1000	SM主動菌抵抗1000γ
■	♂	30. 5. 14	Ⅶ	+	3200	27. Ⅲ→30. Ⅴ	INH併用	1 100	時々休業
■	♂	30. 5. 10	Ⅶ	+	3000	29. Ⅶ→30. Ⅴ	SM, INH併用	10 100	
■	♂	30. 3. 22	Ⅳ	+	6000	28. Ⅶ→30. Ⅲ	SM, INH併用	1 100	SM主動菌抵抗 10γ 別動菌抵抗100γ
■	♂	30. 3. 22	Ⅶ	+	5000	25. Ⅴ→26. Ⅻ	SM併用	10 100 1000	
■	♂	30. 3. 22	Ⅶ	+	8837	27. Ⅲ→30. Ⅲ	SM, INH併用	10 100	SM主動菌抵抗10γ
■	♀	30. 4. 18	Ⅶ	疑	2700	29. Ⅴ→Ⅵ 29. Ⅸ→30. Ⅳ	SM, INH併用	0 100	
■	♂	30. 3. 22	Ⅶ	+	4500	23→24 29. Ⅲ→30. Ⅲ	単 独 IHMS併用	1000	SM主動菌抵抗10γ

より26年12月までにPAS 5000gを使用し、その後菌分離までに3年以上経過しているが、なお別動菌抵抗で1000γを示しているので、PAS耐性が一時的だという見解がすべての場合に適用されるとは考えにくい。

(B) INH高耐性株

表10, 表11はそれぞれINH使用量と主動菌抵抗および別動菌抵抗まで含めた高耐性株ないし耐性株との関係を示している。現在INHは一般にPASを併用しておよそ0.3g あて週2回に使用されているので、これを考慮に入れて7.5g, 15g……と区分した。

表10 INH使用量とINH高耐性(主動菌抵抗)

γ/cc \ g	3~7.5	7.5~15	15~22.5	22.5~30	30~	計
0	23(¹¹ / ₁)	18(⁵ / ₃)	7(⁵ / ₀)	7(⁵ / ₀)	6(⁶ / ₀)	61(³² / ₄)
1	3(¹ / ₀)	1(⁰ / ₁)	1(⁰ / ₁)	5(³ / ₂)	7(³ / ₁)	17(⁸ / ₄)
5	2	2			1(¹ / ₀)	5(¹ / ₀)
10	1	5	2(¹ / ₀)		4(⁰ / ₁)	12(¹ / ₁)
50		1	1			2
100					1	1
計	29(¹² / ₁)	27(⁶ / ₃)	11(⁶ / ₁)	12(⁸ / ₂)	19(¹⁰ / ₂)	98(⁴² / ₉)
耐性(%)	10.3	29.6	27.2	0	31.6	20.4
高耐性(%)	0	3.7	9.1	0	5.3	3.1

表11 INH使用量とINH高耐性(別動菌抵抗まで含む)

γ/cc \ g	3~7.5	7.5~15	15~22.5	22.5~30	30~	計
0	15(⁸ / ₁)	11(⁵ / ₂)	5(³ / ₀)	6(⁵ / ₀)	5(⁵ / ₀)	42(²⁶ / ₃)
1	6(² / ₀)	3(¹ / ₀)	2(¹ / ₁)	3(² / ₁)	5(² / ₁)	19(⁸ / ₆)
5	3(² / ₀)	3(⁰ / ₁)		2(⁰ / ₁)	1(¹ / ₀)	9(³ / ₂)
10	3	5	3(² / ₀)	1(¹ / ₀)	3(² / ₀)	15(⁵ / ₀)
50	2	5	1		4(⁰ / ₁)	12(⁰ / ₁)
100					1	1
計	29(¹² / ₁)	27(⁶ / ₃)	11(⁶ / ₁)	12(⁸ / ₂)	19(¹⁰ / ₂)	98(⁴² / ₉)
耐性(%)	27.6	48.1	36.4	25.0	47.4	37.8
高耐性(%)	6.9	18.5	9.1	0	26.3	13.3

表に見る如く、3g以上使用した98例について見ると、50γ以上の高耐性株の出現率は主動菌抵抗で3.1%、別

動菌抵抗まで含めて13.3%で、100γに発育した1株を最高の耐性株とするにすぎない。また5γ以上の耐性株について見ても、主動菌抵抗で20.4%、別動菌抵抗まで含めても37.8%で一般にいわれているよりも^{13)~18)}低率である。

INHにおいては併用の有無が耐性獲得に強く関係し、併用例では耐性株の出現は非常に少なく、高耐性株に至っては部分的併用を行った1例のみが別動菌抵抗で50γを示したのみである。しかし単独使用の場合は少量でも耐性株の出現が見られる。

またPASにおいては使用量の増加とともに耐性株の増加を見たが、INHでは使用量と高耐性株出現との関

表12 INH使用期間とINH高耐性(主動菌抵抗)

γ/cc \ 月	1~3	3~6	6~9	9~12	12~	計
0	27(⁸ / ₂)	23(¹⁴ / ₂)	5(⁵ / ₀)	4(³ / ₀)	2(² / ₀)	61(³² / ₄)
1	2	4(² / ₁)	4(³ / ₁)	3(¹ / ₁)	4(² / ₁)	17(⁸ / ₄)
5	4			1(¹ / ₀)		5(¹ / ₀)
10	7		1(⁰ / ₁)		4(¹ / ₀)	12(¹ / ₁)
50		2				2
100		1				1
計	40(⁸ / ₂)	30(¹⁶ / ₃)	10(⁸ / ₂)	8(⁵ / ₁)	10(⁵ / ₁)	98(⁴² / ₉)
耐性(%)	27.6	10.0	10.0	12.5	40.0	20.4
高耐性(%)	0	10.0	0	0	0	3.1

表13 INH使用期間とINH高耐性(別動菌抵抗まで含む)

γ/cc \ 月	1~3	3~6	6~9	9~12	12~	計
0	15(⁷ / ₁)	18(¹¹ / ₂)	4(⁴ / ₀)	3(² / ₀)	2(² / ₀)	42(²⁶ / ₃)
1	4	6(⁴ / ₀)	3(² / ₁)	3(¹ / ₁)	3(¹ / ₀)	19(⁸ / ₃)
5	5(¹ / ₁)	2(⁰ / ₁)	1(¹ / ₀)		1(¹ / ₀)	9(³ / ₂)
10	10	1(¹ / ₀)	1(¹ / ₀)	2(² / ₀)	1(¹ / ₀)	15(⁵ / ₀)
50	6	2	1(⁰ / ₁)		3	12(⁰ / ₁)
100		1				1
計	40(⁸ / ₂)	30(¹⁶ / ₃)	10(⁸ / ₂)	8(⁵ / ₁)	10(⁵ / ₁)	98(⁴² / ₉)
耐性(%)	52.5	20.0	30.0	25.0	50.0	37.8
高耐性(%)	15.0	10.0	10.0	0	30.0	13.3

係はそれほど明白ではない。

表12, 表13はINH使用期間とINH高耐性株ないし耐性株との関係を示したもので, 使用量との関係を見た表10, 表11に比し例数が左に移動するのはINHが使用され始めた頃は単独連日投与が行われたため, したがって耐性株の出現数も6ヵ月以内に多い。

表14 INH高耐性と病型(主動菌抵抗)

γ/cc	病型				計
	IV	VII	不 明		
0	18	41	2		61
1	4	13	0		17
5	2	3	0		5
10	3	9	0		12
50	0	2	0		2
100	1	0	0		1
計	28	68	2		98
耐 性 (%)	21.4	20.6	0		20.4
高耐性 (%)	3.6	2.9	0		3.1

表15 INH高耐性と病型(別動菌抵抗まで含む)

γ/cc	病型				計
	IV	VII	不 明		
0	13	28	1		42
1	3	16	0		19
5	4	5	0		9
10	4	10	1		15
50	3	9	0		12
100	1	0	0		1
計	28	68	2		98
耐 性 (%)	43.0	35.3	50.0		37.8
高耐性 (%)	14.3	13.2	0		13.3

表14, 表15は病型とINH高耐性株出現の関係を見たもので, 浸潤型の方が僅かに高率であるが, 有意の差は認められない。

表16, 表17は空洞とINH高耐性株との関係を示し, 空洞のないものは主動菌抵抗では高耐性株の出現を見ないが, 耐性株の出現率はかえって多くなっている。しかし空洞を有する例が圧倒的に多く, 空洞のない例は僅少なので明白な関係を云々することはできない。

表18にはINHに50γ以上の高耐性を示した13株の臨床的事項を表示した。

表16 INH高耐性と空洞(主動菌抵抗)

γ/cc	空洞				計
	有	無	不 明		
0	50	4	7		61
1	14	2	1		17
5	4	1	0		5
10	10	2	0		12
50	2	0	0		2
100	1	0	0		1
計	81	9	8		98
耐 性 (%)	21.0	33.3	0		20.4
高耐性 (%)	3.7	0	0		3.1

表17 INH高耐性と空洞(別動菌抵抗を含む)

γ/cc	空洞				計
	有	無	不 明		
0	34	3	5		42
1	17	0	2		19
5	8	1	0		9
10	11	3	1		15
50	10	2	0		12
100	1	0	0		1
計	81	9	8		98
耐 性 (%)	37.0	66.6	12.5		37.8
高耐性 (%)	13.1	22.2	0		13.3

これら13株はほとんどすべてINH療法の初期に単独連日投与された例に見られ, 1例のみがSM, PASを併用されている。同一人の治療中時を異にして分離した菌株が多く, 実際には7名にすぎない。この7名はすべて空洞を有する肺結核患者であった。

INH耐性は変動が多いといわれているが, 高耐性株についての私の成績でもINH使用中に耐性の減弱した例が見られる。すなわち内○株は昭和27年9月5日には主動菌抵抗25γ, 別動菌抵抗50γであったが, INH療法継続中にもかかわらず9月末には主動菌抵抗0γ, 中間菌抵抗1γ, 別動菌抵抗25γと減弱している。

IV 考 案

従来(報告7)~9)によるとPASの耐性菌は出現し難く, 100γ以上の高耐性菌は稀であるといわれる。伊藤⁹⁾は330例検索して200γ以上の菌を7株報告しているが,

表18 I N H高耐性例

姓名	性	分離日	病型	空洞	使用量g	使用期間	使用法	耐性別動	備考
■	♂	27. 8. 22	IV	+	4.5	27. VI→VII	単独連日	5 10 50	SM主動菌抵抗10γ
■	♂	28. 10. 24	VII	+	37	27. V→VII 28. VI→X	→三者併用, 連日 IHMS 0.5g 間歇	10 50	
■	♂	27. 8. 16	VII	+	6.8	27. VI→VIII	単独連日	25 50	
■	♂	27. 9. 5	VII	+	10.1	27. VI→IX	単独連日	25 50	IX末には主動 0γ, 中間1γ, 別動25γとなる
■	♀	28. 9. 5	VII	+	52.24	27. V→28. IX	単独連日	25 50	
■	♀	28. 11. 6	VII	+	58.96	27. V→28. XI	単独連日	25 50	
■	♀	29. 2. 12	VII	+	62.08	27. V→29. II	単独連日	25 50	
■	♀	28. 11. 25	IV	+	40	28. VI→XI	単独連日	100	28gはIHMSで投与
■	♀	27. 8. 2	VII	+	11.6	27. IV→VIII	単独連日	25 50	SM主動菌抵抗5000γ
■	♀	27. 8. 15	VII	+	13	27. IV→VIII	単独連日	50	
■	♀	27. 9. 15	VII	+	17.5	27. IV→IX	単独連日	50	
■	♂	27. 6. 2	IV	+	10.5	27. IV→VI	単独連日	10 25 50	
■	♂	27. 6. 12	IV	+	12.5	27. IV→VI	単独連日	25 50	

1000γ という菌の見られたものは私の知る限り熊谷の報告¹⁹⁾に見られたのみである。私の場合1ヵ月以上、300g以上使用した114株において100γ以上の高耐性菌が主動菌抵抗で6株(5.3%)、別動菌抵抗まで含めると19株(16.7%)に見られ、しかも1000γに発育する菌が6株あつた。このことはPASにおいても1000γという高度の耐性菌が相当程度出現しうることを示すものと思われる。また10γ以上の耐性株について見ると、主動菌抵抗で21株(18.4%)、別動菌抵抗を含めると37株(32.4%)という高率に認められた。私の場合使用量ないし使用期間の増すに従い耐性菌の出現率も増して、9ヵ月2700gをこすと主動菌抵抗で25%、別動菌抵抗まで含めると約45%という高率となるが、杉山⁵⁾もほぼ一致した成績を発表している。しかしこれら大多数がSM、INHを併用されているという点では、伊藤⁶⁾、佐藤²⁰⁾らのPAS耐性はSMの併用の有無にかかわらず獲得されるという報告に近い。一方INHにおいては併用間歇使用によりINH高耐性株ないし耐性株の出現が強く抑制されていることと併せて考えると、併用療法において一方の薬剤が連日投与されるとその薬剤に対する結核菌の耐性獲得が容易で、結局単独投与に近い状態に持ち込まれるという河盛²¹⁾の説を肯定する如く思われる。

牛場²²⁾はINH耐性はSM耐性に比したしかに程度が低く、高度耐性株は患者からはほとんど見出されていないし、試験管内でも分離することはほとんど不可能であるといっている。君野²³⁾の実験でも鳥型菌を用いてSM

では15.6μg/cc 4代継代で64000γの高度耐性菌をえているが、INHでは15.6μg/cc 継代で7代以後耐性の上昇を見、SMと同様に mutagenic effect の存在を推定しているが、250γまでの耐性菌しか報告していない。杉山⁵⁾のH₃₇Rv株を用いた in vitro の実験を見てもこの傾向がうかがわれる。その他の文献¹⁵⁾¹⁴⁾²⁴⁾でもINHでは100γ以上の報告はほとんどなく、INHでは高耐性株は出現し難いのではないかとと思われる。

私のINHを3g以上、1ヵ月以上使用した98株では、100γの高耐性を示した例はINHを連日0.2gあて12g使用し、次いでIHMSを連日0.5gあて28g使用した1例に見られたのみである。この例は250γでは発育しなかつた。さらに私は50γ以上の耐性を示す菌を高耐性株として検討したが、それでも98株中主動菌抵抗で3株(3.1%)、別動菌抵抗まで含めても13株(13.3%)に見られたのみである。しかしここで考慮しなければならない点はINH耐性菌は或る種の発育要素を必要とする^{25,26)}といわれ、培地にかかる発育要素が不足して高耐性菌が証明されないことがあるかも知れず、その点今後検討を要することと思う。

一方INHは単独使用では非常に耐性菌を出現しやすいが^{15)~18)27)}、SMまたはPASと併用すると耐性菌出現は強く抑制される^{16)28)~30)}という。私の5γ以上のINH耐性株は98株中主動菌抵抗で20株(20.4%)、別動菌抵抗を含めて37株(37.8%)で諸家の報告¹⁵⁾¹⁷⁾と比較して低く、また使用量、使用期間との関係も薄い。これは

私の場合INH間歇、PAS連日投与による併用例が多く、これら併用例からの耐性出現率が非常に低く、一方INHが単独連日投与された初期の分離菌に高耐性株ないし耐性株が多いことから説明される。

また表18の説明でも述べた如くINH耐性株はINH療法継続中にも感受性に復帰することがあるが³¹⁻³⁵⁾、これも耐性菌の出現率が低く、使用量、使用期間との関係のうすいことに対する原因たりうと思われる。

以上の成績と、SM使用例についての私の報告¹⁾およびその後141株についてえた1000 γ 以上のSM高耐性株出現率が主動菌抵抗29株(20.6%)、別動菌抵抗まで含めて32株(22.7%)、10 γ 以上の耐性株でそれぞれ43株(30.5%)、52株(35.9%)という成績から、SMでは耐性を獲得すると急速に高耐性になり、PASは徐々に高耐性へと進み、INHは速に或る程度の耐性をえるが100 γ 以上の高耐性になりにくいという結果となり、三者の間に耐性獲得の機序に相違のあることを推定させる。

併用療法と高耐性株ないし耐性株との関係は前述せる如くPASでは余り密接でなく、INHでは顕著で就中高耐性株の出現は強く阻止され、不十分な併用を受けた1例に別動菌抵抗を含めて50 γ の耐性菌を証明したのみである。このように併用がINHの高耐性株の出現を防ぐことは杉山⁶⁾も認めている。

空洞、病巣の拡がり等個体側の条件と耐性株との関係についての多くの報告⁵⁾¹³⁾²⁶⁾があるが、私の場合浸潤型は比較的軽症例、混合型は比較的重症例と一致するが、浸潤型でも長期間菌陰性化がおこらない症例が多い故、簡単に病型をもつて重症軽症の区別をすることはできず、したがって病型と高耐性株出現の間に有意の差を見ないという結果を得たものと思われる。これに反して空洞と耐性との関係は明白で、PASの高耐性株ないし耐性株は有空洞者に明らかに多い。しかし私の場合空洞のない症例が少ないためか、INHでは空洞の有無と耐性株との関係は著明でないが、高耐性株は空洞のない例ではほとんど発生していない。

このようにPASとINHで空洞の有無と耐性菌出現との間に差があるのは、薬剤の使用法の差以外に薬剤の空洞内への滲透力が異なることも関係するかも知れない。すなわちINHは組織への滲透力が強く³⁷⁾、浸潤みの場合とほぼ同様に空洞内の菌に作用するため、空洞の有無による差異が明白に現われないのではないかと考えられる。

V 結 語

私はSM超高耐性株につきすでに報告したが、今回はPAS、INH高耐性株について検索ならびに考察を行い次の如き結果を得た。

1) PASを300g以上、1ヵ月以上使用した114例中

100 γ 以上のPAS高耐性株は主動菌抵抗で6株(5.3%)、別動菌抵抗まで含めると19株(16.7%)で、しかも1000 γ に発育する超高度の耐性株6株が得られた。また10 γ 以上の耐性株は主動菌抵抗で21株(18.4%)、別動菌抵抗まで含めて37株(32.4%)であった。

2) INHを3g以上、1ヵ月以上使用した98株中50 γ 以上のINH高耐性株は主動菌抵抗で3株(3.1%)、別動菌抵抗まで含めると13株(13.3%)で100 γ に発育する菌は1株のみでそれ以上の濃度に発育する菌は得られなかつた。5 γ 以上の耐性株は主動菌抵抗で20.4%、別動菌抵抗を含めて37.4%であった。

3) PASにおいては他の薬剤の併用がPAS高耐性ないし耐性株の発現を十分には阻止しえない。一方INHは他薬剤の併用により耐性株就中高耐性株の出現が強く抑制される。

4) 耐性株ないし高耐性株の出現率、高耐性株の耐性度がSM、PAS、INHで異なり、三者間に耐性獲得の機序の差があることが推定される。

5) PAS、INHでは病型と高耐性株発現の関係は余り著明でない。

6) 空洞の有無はPASにおいては耐性獲得に強く関係するが、INHにおいては余り著明でなく、これはINHの空洞内への滲透力が関係する如く考えられる。

本稿の要旨は北本教授により昭和30年10月第2回化学療法学会東日本支部会のシンポジウムの一部として発表された。なお本研究は文部省科学研究費によつた。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜つた恩師北本教授に深謝致すとともに、御援助下された福原徳光博士始め医局員諸氏、佐倉厚生園、外塚病院、国立三島病院、京浜病院、額田病院の諸氏に感謝致します。

文 献

- 1) 石井省悟：結核，30(2)，58，昭30。
- 2) 秋葉・北本 他：最新医学，8(2)，195，昭28。
- 3) 北本 治：臨床，6(4)，334，昭28。
- 4) 北本 治：診断と治療，臨時増刊「肺結核」，419，昭29。
- 5) 杉山浩太郎 他：日本臨床結核，14(5)，443，昭30。
- 6) R.N. Johnston et al.: Am Rev. Tbc., 70(3), 442, 1954.
- 7) 小山善之 他：日本臨床結核，12(2)，77，昭28。
- 8) 小酒井望：細菌の薬剤耐性，38，昭30。
- 9) 伊藤善朗 他：結核，30(11)，643，昭30。
- 10) H.C. Sweany et al.: Dis. of Chest, 12, 1949. (9)による)
- 11) 岩崎龍部・重松逸造：胸部レ線読影講座第10集，

- 昭28.
- 12) C.W. Tempel : Am. Rev. Tbc., 63 (2), 295, 1951.
- 13) 近岡秀次部 : 東京医学雑誌, 61(3), 143, 昭28.
- 14) 日比野進 : 日本臨牀結核, 12 (2), 96, 昭28.
- 15) 小川政敏 : 日本医事新報, 1477, 2744, 昭27.
- 16) 堂野前維摩郷 他 : 最新医学, 7(12), 118, 昭27.
- 17) 柳沢 謙 : 診断と治療, 41 (3), 5, 昭28.
- 18) 河上利勝 : 結核診療室, 4 (3), 30, 昭28.
- 19) 熊谷岱蔵 他 : 日本医事新報, 1625, 2699, 昭30.
- 20) 佐藤文男 : 慶応医学, 30 (6), 218, 昭28.
- 21) 河盛勇造 : 最新医学, 10 (12), 2762, 昭30.
- 22) 牛場大蔵 : 日本医事新報, 1654, 69, 昭31.
- 23) 君野徹三 他 : J. Antibiotics, Ser. B, 7(3), 89, 昭29.
- 24) 内田 誉 他 : 医療, 7 (7), 52, 昭28.
- 25) M.W. Fisher : Am. Rev. Tbc., 66 (5), 626, 1952.
- 26) M.W. Fisher : Am. Rev. Tbc., 69 (5), 797, 1954.
- 27) P.J. Colestos : Rev. de la Tbc., 17(1・2), 75, 1953.
- 28) 中村善紀 他 : 結核診療, 8 (2), 21, 昭30.
- 29) 小川政敏 他 : 日本医事新報, 1509, 9, 昭28.
- 30) W.E. Dye et al. : Am. Rev. Tbc., 67(1), 106, 1953.
- 31) 佐藤直行 : 結核, 29 (10), 393, 昭29.
- 32) 石川哲也 : 結核, 30 (4), 183, 昭30.
- 33) 上島三郎 : 日本臨牀結核, 14 (6), 501, 昭30.
- 34) 馬場 真 : 結核の臨床, 2 (11), 842, 昭29.
- 35) 佐藤直行 : 結核, 30 (6), 310, 昭30.
- 36) 熊谷岱蔵 : 日本臨牀結核, 12 (4), 217, 昭28.
- 37) W.R. Barclay et al. : J.A.M.A., 151 (16), 1384, 1953.