

各種抗結核剤併用療法における喀出結核菌数の 消長と投与薬剤感受性の推移

第1報 ピラジナミドとINH併用について

亀 山 禧

国立東京第一病院内科（医長 小山善之）

受 付 昭 和 32 年 11 月 18 日

緒 論

Pyrazinamide (PZA) が新しい薬剤として結核症の治療に用いられ、その抗菌力については試験管内抗菌力と生体内におけるそれとの間に差異が論ぜられているが、Schwartz ら¹⁾ 2), McDermottら³⁾ によつて PZA + INH 併用療法の効果が著しいことが報告されて以来多数の臨床報告がみられる。

肺結核症に対する化学療法の最も客観性をもつた評価基準としては、喀出結核菌の所見と、X線像の推移であるが、私は各種抗結核剤併用療法における喀出結核菌数の消長と投与薬剤に対する菌感受性の推移を観察した。その一部として PZA + INH 併用療法を行つた患者につき両者を検索し、併わせて X線像の変化を観察したので報告する。

対 象

国立東京第一病院内科結核病棟に入院した喀痰中結核菌塗抹陽性の肺結核患者24名に INH およびその類似薬剤と PZA との併用療法を行い、関節痛、食欲不振等のために短期間で投与を中止し他の化学療法に転換した者を除いて、残り19名の治療経過を逐つて喀出結核菌数の消長と INH 耐性出現の推移を調べた。

19名の使用薬剤別は PZA + INH 15名、PZA + フジバジッド類似薬剤 2名、PZA + レアジッド（化学名 Cyanacetyl hydrazide）1名、PZA + ヒドロソサン 1名であつた。

検 査 方 法

（1）：喀出菌数の算定

治療の経過を逐つて次の2つの方法を併わせ行い菌数の消長を観察した。

① 蛍光法を用いる方法……蛍光顕微鏡研究協議会決定による方法⁴⁾を用いて倍率200倍で10視野中の菌数を算定した。

② 小川培地による培養法を用いる方法……約7日目ごとに喀痰24時間分を採取して、小川培地による定量培

養法を応用して喀痰中の生菌数を求めた。

（2）：INHに対する菌感受性の測定

小川培地による直接耐性測定法を用い、INHの濃度段階は0, 0.1, 1.0, 10.0 γ /ccで行つた。

検 査 成 績

19名における喀出結核菌数の消長を観察した結果は次の3群に分けられた。すなわち

第I群……治療の経過と共に菌数が減少し塗抹、培養ともに陰性化したもの8名（図1. 症例No. 1～8）。

第II群……経過とともに菌数が一時減少し、その後再増加をみたもの7名（図2. 症例No. 9～15）。

第III群……経過を通じて菌数の変化がみられなかつたもの4名（図3. 症例No. 16～19）。

第I群では治療開始後、最短10日最長65日、平均約40日で喀出生菌数が直線的に減少、培養陰性化した。蛍光法においてもこれにほぼ平行して減少し、30～60日遅れて完全に陰性化をみとめた。

第II群では治療開始後、最短15日最長30日、平均約23日で喀出生菌数が最も減少し、ついで再び増加の傾向を示し治療開始後40～120日、平均64日で治療前の状態に復していた。

第III群においても第II群の消長とやや類似した傾向のみとめられた2例（症例No. 16, 17）があつた。

次にこれら症例のINH感受性は表および図1, 2, 3に示すごとくである。

第I群8名中7名が治療開始前においてINH 0.1 γ /ccで発育を完全に阻止され、1名が不完全に阻止されていた。1 γ /ccでは全例が発育を阻止された。

第II群7名では、3名が治療開始前INH 10 γ /ccで発育を阻止されず、他の3名は0.1 γ /ccでは発育が阻止されなかつたが1 γ /ccでは完全に阻止された。残りの1名（症例No. 9）は0.1 γ /ccにおいても完全に発育を阻止されていたが、一時減少した喀出生菌数が再増加するとともに0.1 γ /ccでは発育阻止をみとめなくなつた。これに対して前記の6名では、治療の経過中にかかるINHによる発育阻止濃度段階の変化をみながつた。

図1 第I群に属す症例(No.1~8)の菌数の消長と耐性の推移

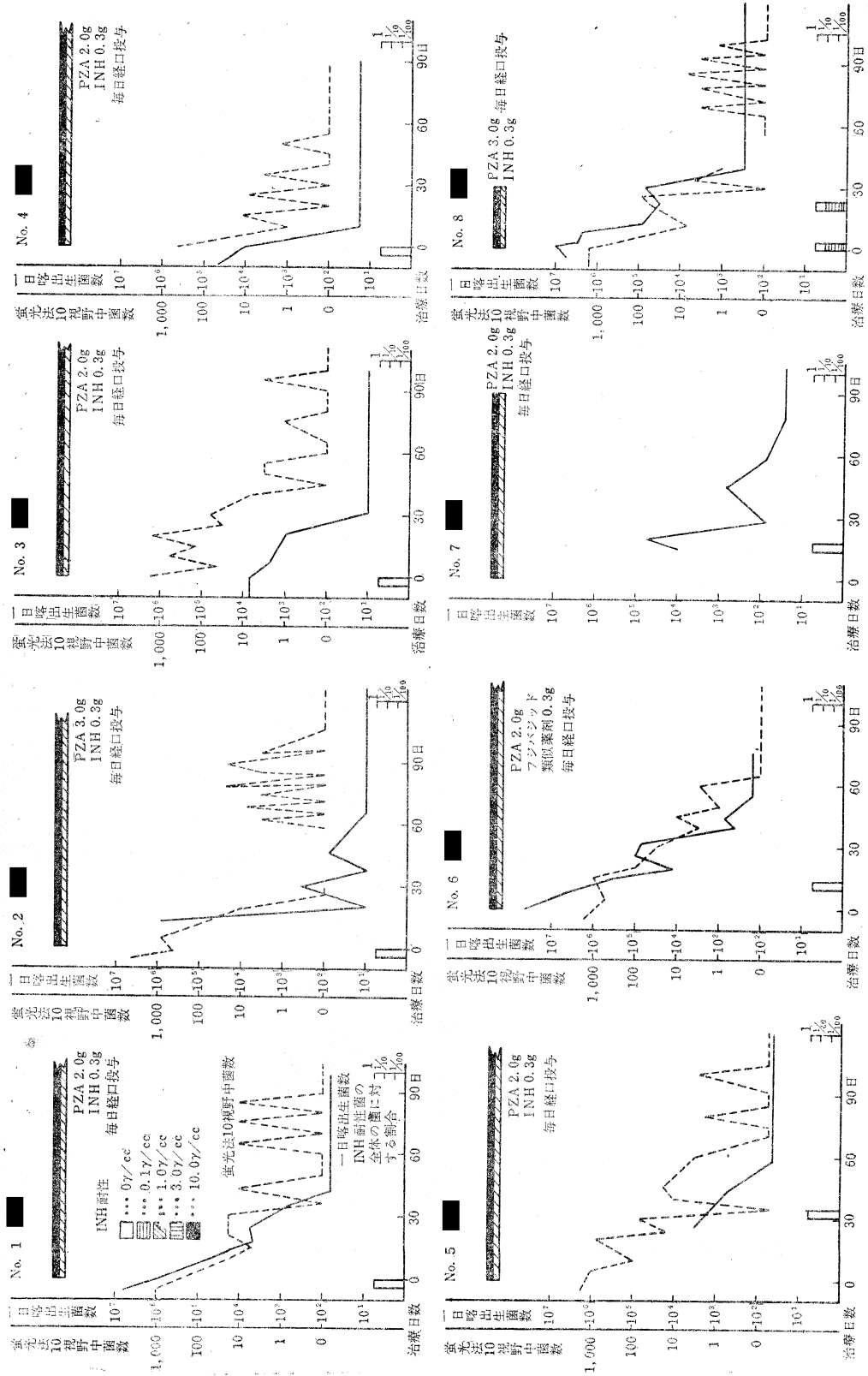


図2 第II群に属す症例(No.9~15)の菌数の消長と耐性の推移

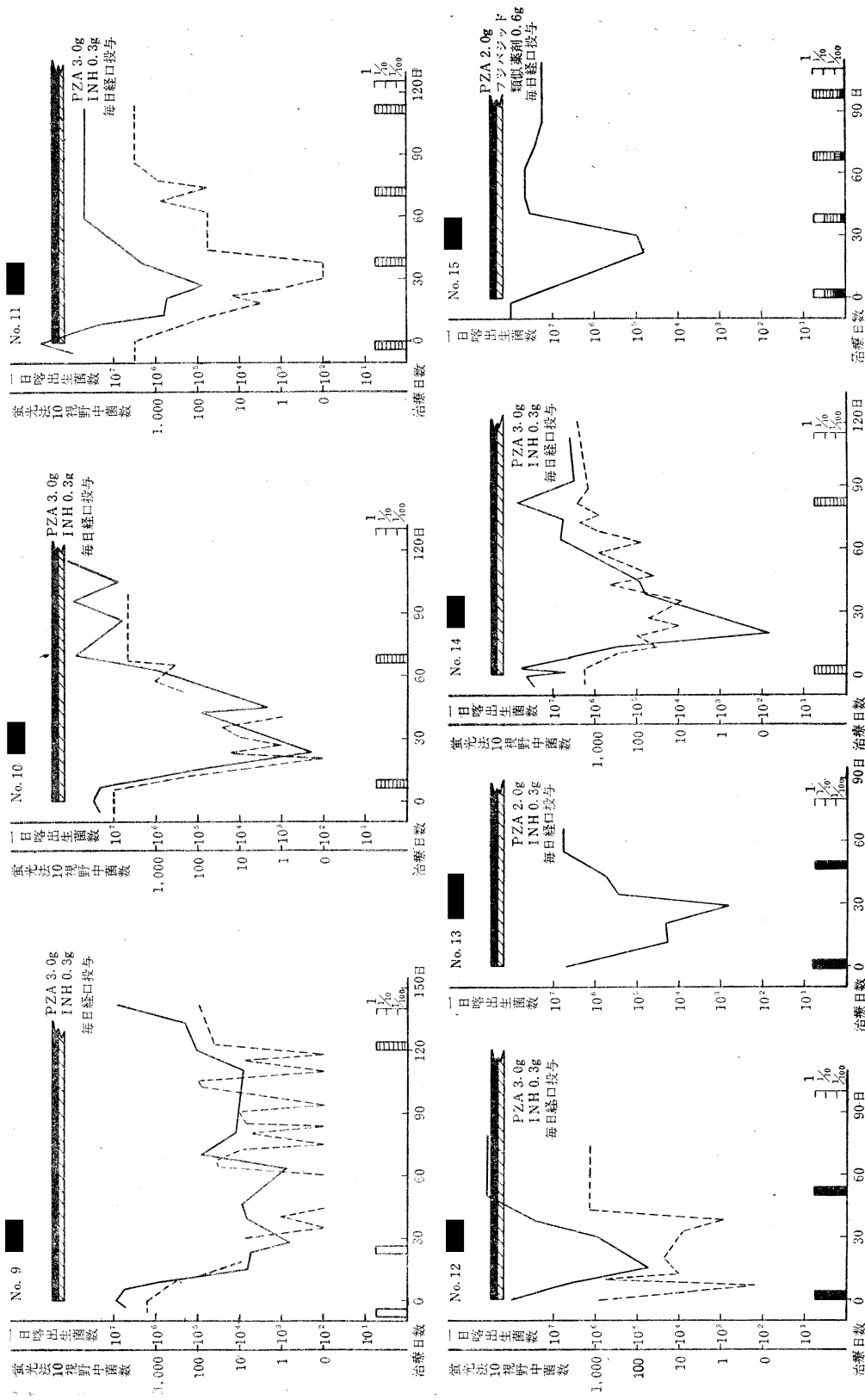
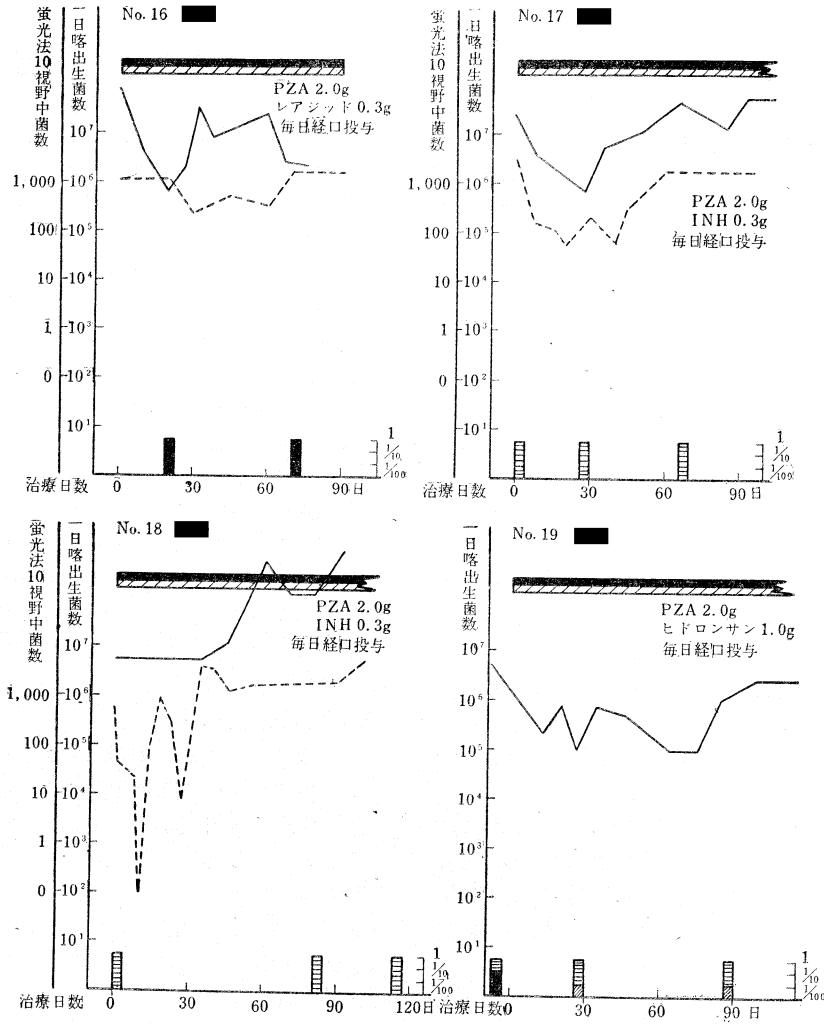


図3 第三群に属す症例 (No.16~19) の菌数の消長と耐性の推移



P Z A ・ I N H 併用 症例別経過概略

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
性別	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂
年齢(才)	40	37	21	25	42	28	61	35	28	34	55	45	30	36	27	51	46	63	45
投与期間(カ月)	6	4	9	9	9	6	3	1	7	19	4	4	4	4	7	3	4	4	5
既往の 治療(g)	SM	70	0	4	50	0	0	10	200	130	100	73	65	179	70	25	75	20	10
	PAS	500	0	140	0	0	0	300	3,000	3,100	4,000	2,220	7,500	5,500	3,000	1,000	2,400	7,000	35,000
	INH	15	0	1.6	11.8	0	0	0	100	20	170	16.8	190	65	20	20	75	140	40
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	VM35	0	VM35	Tb8.5	Tb.9	0	0	0	0	H.70	
発病後投与開始まで(月)	6	1	1	24	1	1	2	84	70	95	72	110	60	60	9	70	70	50	48
投与前	N.T.A	重	重	中等	中等	重	中等	中等	重	重	重	重	重	重	重	重	重	重	重
病型分類	岡氏	Ⅶ	ⅣAa	ⅣBa	Ⅶ	Ⅶ	ⅣAa	ⅣAa	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ	Ⅶ
X線像による判定	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快
投与開始時INH耐性	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感	0.1%感
咯出結核菌数推移	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
備 考																			

注: VM...Viomycin
R ...Reazide
H ...Hydronsan
F ...フジバシッド類似薬剤
感...感受性
不...不完全耐性
完...完全耐性

第Ⅲ群では4名中2名が治療開始前INH $10\gamma/cc$ で発育を阻止されなかつたが、2名は $1\gamma/cc$ で完全に阻止された。

以上の結果から、PZAとINHあるいはINH類似薬剤の併用において、治療開始前INH $0.1\gamma/cc$ で発育を阻止される症例9名中8名（うち $0.1\gamma/cc$ 不完全耐性例……症例No.8……を1名含む）が第Ⅰ群に属し、1名が第Ⅱ群に属したが、INH $0.1\gamma/cc$ あるいはそれ以上の濃度においても発育を阻止されなかつた症例は第Ⅱ、Ⅲ群に属した。

第Ⅱ群の症例では菌数が再増加するとともにINH耐性の上昇をみたものが1名あり、他の6名はINH感受性に変化をみとめなかつた。

最後に各症例の臨床像をみると、表のごとく第Ⅰ群8名中6名では発病後治療開始までの期間が6カ月以内であり、既往に化学療法を全く行つたことのないもの3名、化学療法が6カ月以内の短期間であつたもの4名であつた。胸部X線像にて、N.T.A.分類による中等症4名、重症4名で重症のうち3名は新たな滲出性傾向の強い病巣あるいは撒布巣を有するものであつた。これら8名は中等症1名（症例No.4）と重症1名（症例No.8）を除き6名が胸部X線像にて軽快をみた。X線上不変の重症1名も臨床症状では喀痰の減少、体重の増加、生活意欲の向上等諸種の改善をみとめた。

第Ⅱ、Ⅲ群の症例では1名（症例No.15）を除いて、残り10名が48～110カ月に及ぶ長期間にわたる病歴を有し、既往に種々の化学療法を行つた両側性混合型肺結核症で全例が重症であつた。治療後X線像の判定は全例不変であつた。

考 案

肺結核症に対する抗結核剤の治療効果の客観的評価基準は緒論に述べたごとく、喀出結核菌の所見と胸部X線像の推移である。そこでPZA・INH併用療法を行つた成績から次の諸問題について考察を行つた。

1) PZAに対する結核菌の耐性発現について、およびその発現時期。

2) PZAがINH耐性上昇を阻止しうかどうか。

3) INH感受性例と耐性例との間の治療効果はどうか、である。

1) についてはYeager⁵⁾はPZA単独治療を行つて6週後に悪化するのにはPZA耐性上昇のためであろうといい、Wasz-Höckert⁶⁾は動物実験でPZA $400\gamma/cc$ で発育する結核菌で感染した動物では治療効果がないことからPZA耐性発現を証明している。中村ら⁷⁾は治療前後のPZA耐性を測定し治療後のPZA耐性上昇をみとめている。私が行つた19名の臨床観察については、現在一般に臨床検査に用いられている小川培地を用いたので

はPZAの耐性測定ができなかつたが、他の抗結核剤2者併用、すなわちSM+PAS、PAS+INH併用の場合、一時減少した喀出菌数が再増加する時には使用薬剤の両者あるいはそのいずれかの1剤に対する耐性の上昇がみられているので⁸⁻¹⁰⁾、第Ⅱ群7名のうち、治療経過中にINH感受性の変化をみとめなかつた6名、および第Ⅲ群に属したうち、やや第Ⅱ群に類似した菌数消長の傾向を示しかつINH感受性の変化をみとめなかつた2名（症例No.16, 17）計8名についてみると、治療開始後15～30日で喀出結核菌数が減少し、再増加の傾向となつたことは、PZAに感受性であつた菌が漸次その耐性を獲得したために治療開始後40～120日で治療前の状態となつたものと考えられる。したがつてPZAの耐性は治療開始後30日前後に発現をみるものであろう。

2) についてはSolotorovsky¹¹⁾、染谷¹²⁾らは試験管内実験においてPZAのINH耐性上昇阻止効果をみとめており、臨床的にはAllison¹³⁾、斎藤¹⁴⁾、長村¹⁵⁾、高橋¹⁶⁾らの報告におけるごとくINH耐性上昇例が比較的多いものもあるが、Schwartz²⁾、Phillips¹⁷⁾、McDermott⁵⁾、療研¹⁸⁾、熊谷¹⁹⁾、田坂²⁰⁾、平敷²¹⁾、中院²²⁾、三上²³⁾その他多数の報告に、INH耐性上昇が阻止される傾向がみられている。

19名のうち、第Ⅱ、Ⅲ群計11名中INH耐性の上昇をみたものは1名（症例No.9）で、PZAがINH耐性出現を阻止あるいは遅延するものではないかと考える。

3) については島本²⁴⁾、中村²⁵⁾はINH耐性の有無には関係しないと述べているが、一方療研¹⁸⁾、田坂²⁶⁾、美甘²⁷⁾、中村⁷⁾らの報告では喀出結核菌陰性化および胸部X線像の推移に関してINH耐性群が感受性群より成績が劣っている。

19名のうち、治療前INH $0.1\gamma/cc$ で発育を阻止された9名中8名が第Ⅰ群に属し、INH $0.1\gamma/cc$ で阻止されなかつた10名は第Ⅱ、Ⅲ群であつた点から、INH感受性群において治療成績はすぐれていた。また中等症例と重症例では中等症例に効果がみられた。

結 語

喀痰中結核菌塗抹陽性の肺結核患者19名にPZA+INHおよびその類似薬剤の併用療法を行い次のごとき成績を得た。

1) 喀出結核菌数の消長を観察した結果次の3群に分けられた。すなわち

第Ⅰ群……治療の経過とともに菌数が減少し塗抹、培養ともに陰性化したもの8名。

第Ⅱ群……経過とともに菌数が一時減少し、その後再増加をみたもの7名。

第Ⅲ群……経過を通して菌数の変化がみられなかつたもの4名、であつた。

2) 治療開始前INH 0.1 γ /ccで発育を阻止された症例の9名中8名が第I群に1名が第II群に属した。0.1 γ /ccで発育を阻止されなかつた10名は第II, III群に属した。

3) 第II群7名中1名は菌数再増加とともにINH耐性上昇をみたが、6名は治療前後におけるINH耐性に変化をみとめず、あるいはPZA感受性が変化し、耐性が生じたためと考える。

4) 胸部X線像上、第I群に属したN.T.A.分類による中等症4名、および重症4名、うち新たな渗出性傾向の強い病巣を有した重症3名は治療効果が著明であつたが、第II, III群の10名は全例重症型で治療効果をみとめなかつた。

なお、本論要旨は第41回日本結核病学会関東地方会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Schwartz, W. S. et al. : 12th Conf. Veterans Administration 1953.
- 2) Schwartz, W. S. et al. : Am. Rev. Tuberc., 70 (3) : 413, 1954.
- 3) McDermott, W. et al. : Am. Rev. Tuberc., 69 (3) : 319, 1954.
- 4) 蛍光顕微鏡研究協議会 : 日本医事新報— 1588, 28, 昭29.
- 5) Yeager, R. L. et al. : Am. Rev. Tuberc., 65 (5) : 523, 1952.
- 6) Wasz-Höckert, R. et al. : Am. Rev. Tuberc., 74 (4) : 572, 1956.
- 7) 中村(善)他 : 呼吸器診療, 11 (3) : 25, 昭31.
- 8) 三上他 : 結核診療, 9 (3) : 567, 昭30.
- 9) 西村 : 結核, 31 (4) : 222, 昭31.
- 10) 亀山 : 第32回日本結核病学会総会発表, 結核掲載予定.
- 11) Solotrovsky, M. et al. : 13th Conf. Veterans Administration 1954.
- 12) 染谷他 : 厚生省結核療法研究協議会「結核治療の評価」昭31.
- 13) Allison, S.T. : Am. Rev. Tuberc., 74 (3) : 400, 1956.
- 14) 斎藤他 : 呼吸器診療, 11 (2) : 134, 昭31.
- 15) 長村他 : 新薬と臨牀, 5 (2) : 23, 昭31.
- 16) 高橋他 : 結核, 31 (増刊号) : 304, 昭31.
- 17) Phillips, S. et al. : Am. Rev. Tuberc., 73 (5) : 704, 1956.
- 18) 療研 : 厚生省結核療法研究協議会「結核治療の評価」昭31.
- 19) 熊谷他 : 日結, 14 (10) : 839, 昭30.
- 20) 田坂他 : 臨牀の日本, 2 (3) : 1, 昭30.
- 21) 平敷他 : 日結, 15 (4) : 308, 昭31.
- 22) 中院他 : 結核, 31 (増刊号) : 309, 昭31.
- 23) 三上他 : 日結, 16 (3) : 203, 昭32.
- 24) 島本他 : 最新医学, 10 (1) : 115, 昭30.
- 25) 中村(隆)他 : 新薬と臨牀, 4 (8) : 7, 昭30.
- 26) 田坂他 : 臨牀内科小児科, 11 (10) : 717, 昭31.
- 27) 美甘他 : 結核, 31 (増刊号) : 307, 昭31.