

## 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Ⅱ報 SM・PAS, PAS・INH, SM・INH, Sulfisoxazol・INH

## 併用療法時における成績

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

## 結 論




肺結核症に対する化学療法のもつとも客観性をもつた評価基準は、喀出結核菌の所見とX線像の推移である。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。その一部としてすでに第Ⅰ報において Pyrazinamide + I N H 併用時について発表したが、本編においては SM + P A S, P A S + I N H, S M + I N H, Sulfisoxazol (Thiasin 以下 T H と略) + I N H 併用療法を行っ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。

## 対象ならびに検査方法

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 34 例に上記抗結核剤 2 者併用療法を 3 ~ 12 ヶ月間行い治療の経過をおつて喀出結核菌数の消長と各投与薬剤に対する菌感受性の推移を調べた。

34 例の使用薬剤別は、SM + P A S 11 例、P A S + I N H 10 例、S M + I N H 8 例、T H + I N H 5 例であつた (表 1)。

表 1 菌数の消長と投与薬剤別例数

菌数の消長	SM+ PAS	PAS+ INH	SM+ INH	TH+ INH	計
	5	4	7	3	19
	5	5	1	1	12
	1	1	0	1	3
計	11	10	8	5	34例

## (1) 喀出菌数の算定

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 1 日量中の生菌数を求めた。

## (2) 各種抗結核剤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て、SM および P A S の濃度段階は 0, 1.0, 10.0, 100.0  $\gamma/cc$ , I N H の濃度段階は 0, 0.1, 1.0, 10.0  $\gamma/cc$ , T H は 0, 10.0, 30.0, 100.0  $\gamma/cc$  で行つた。

## 検 査 成 績

34 例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 (表 1)。

第Ⅰ群…治療の経過とともに菌数が減少し培養陰性化したもの 19 例 (図 1. 症例 No.1 ~ 19)。

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 12 例 (図 2. 症例 No. 20 ~ 31)。

第Ⅲ群…経過を通じて菌数の変化がみられなかつたもの 3 例 (図 3. 症例 No. 32 ~ 34)。

第Ⅰ群では治療開始後 1 ヶ月以内に喀出生菌数が減少し培養陰性化したものは 7 例 (症例 No. 4, 5, 10, 12, 17, 18, 19), 陰性化に 90 日以上を要したものが 7 例 (症例 No. 6, 7, 8, 9, 13, 15, 16) あり、平均 67 日であつた。しかしいづれも治療開始後喀出生菌数は直線的に減少、培養陰性化をみた。第Ⅱ群では治療開始後 1 ヶ月以内に喀出生菌数をもつとも減少したものの 5 例、90 日以上を経てもつとも減少したものの 1 例あり、平均 52 日であつた。この減少後、ついで再増加の傾向を示し治療開始後 65 ~ 180 日、平均 117 日で治療前の状態に復していた。

次にこれら症例の各投与薬剤に対する菌感受性の推移を表 2, 3 および図 1, 2 に示した。

第Ⅰ群 19 例 (表 2, 図 1) 中、SM + P A S 併用の 5 例では治療開始前全例が P A S 1  $\gamma/cc$  で完全に発育を阻止されていたが SM 1  $\gamma/cc$  では阻止がやや不完全のもの 1 例 (症例 No. 5), 1  $\gamma/cc$  で阻止されず 10  $\gamma/cc$  で阻止されたもの 2 例 (症例 No. 3, 4), 10  $\gamma/cc$  でも阻止されなかつたもの 1 例 (症例 No. 1) あつた。P A S + I N H 併用の 4 例では I N H 10  $\gamma/cc$  におい

図1 第I群に属す症例 (No.1~19) の菌数の消長と耐性の推移

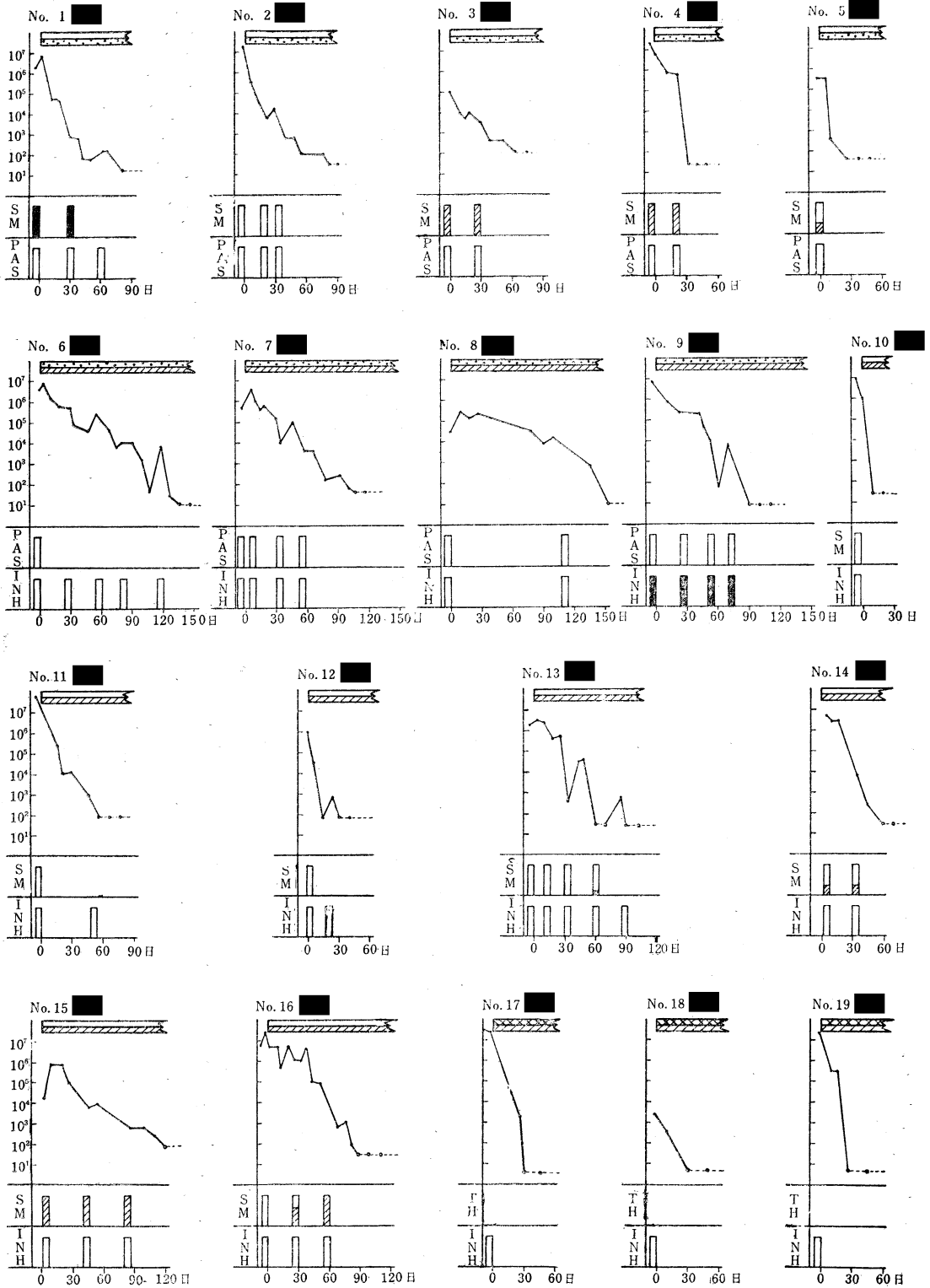


図2 第II群に属す症例 (No. 20 ~ 31) の菌数の消長と耐性の推移

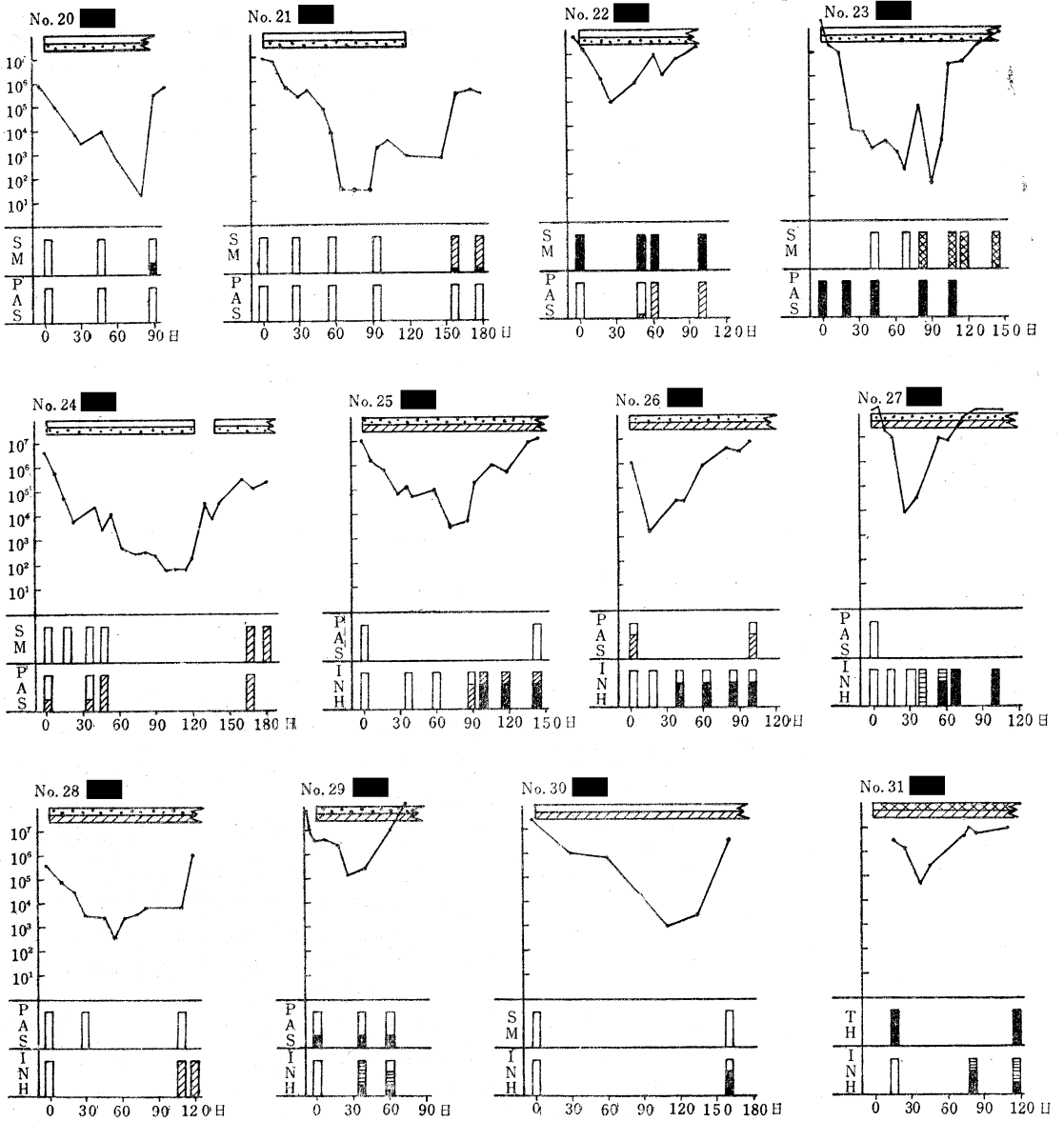
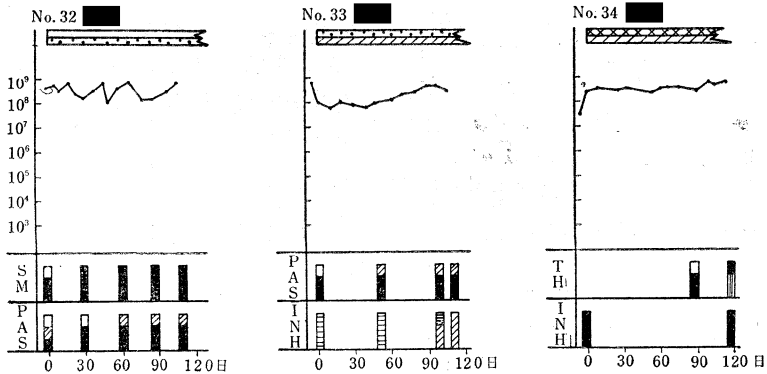
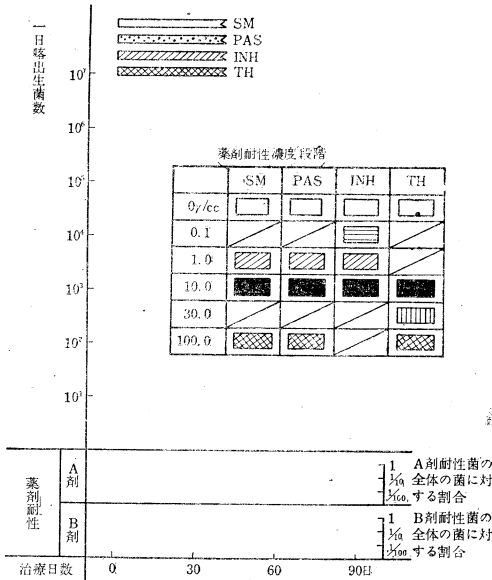


図3 第III群に属す症例 (No. 32 ~ 34) の菌数の消長と耐性の推移



菌数の消長と薬剤耐性の推移 (凡例)



て菌の発育を阻止されなかつた1例(症例 No. 9)のほかはいずれも INH 0.1  $\gamma$ /cc で完全に発育を阻止され、PAS は4例とも 1  $\gamma$ /cc で完全に発育を阻止された。SM + INH 併用7例では3例(症例 No. 14~16)が SM 1  $\gamma$ /cc で発育を阻止されず 10  $\gamma$ /cc で阻止されたが、INH に対しては全例 0.1  $\gamma$ /cc に感受性であった。TH + INH 併用3例は TH に対する感受性を測定しなかつたが、INH に対していずれも 0.1  $\gamma$ /cc に感受性であった。

第I群 19例の治療開始前における投与薬剤感受性は以上のごとくであるが、これら症例のうち経過中に菌感受性に变化をみたものは2例(症例 No. 13, 16)でいずれも SM 1  $\gamma$ /cc において不完全に、あるいは完全に発育を阻止されなくなつたものであつた。なお SM 10  $\gamma$ /cc では阻止されていた。

第II群 12例(表3. 症例 No. 20~31, 図2)では SM + PAS 併用の5例についてみると、治療前 SM PAS 両者に 1  $\gamma$ /cc で完全に発育を阻止された2例(症例 No. 20, 21)は菌数の再増加と一致して SM 10  $\gamma$ /cc に耐性菌が出現した。また治療前 SM 10  $\gamma$ /cc で発育を阻止されず PAS 1  $\gamma$ /cc で阻止された1例(症例 No. 22)は投与60日には PAS 1  $\gamma$ /cc で完全に発育を阻止されなくなつた。治療前 SM 1  $\gamma$ /cc で発育を阻止され PAS 10  $\gamma$ /cc では完全に阻止されなかつた1例(症例 No. 23)は治療開始80日後には SM 100  $\gamma$ /cc で発育を全く阻止されなくなつた。PAS + INH 併用5例では治療開始前に全例が INH 0.1  $\gamma$ /cc で完全に発育を阻止されていたが、PAS に対して感受性が低下していたものと否とにかかわらず治療開

始後の観察期間内においては PAS 感受性に变化がみられず、INH に対しては全例が漸次その感受性を低下し1例(症例 No. 28)の 1  $\gamma$ /cc 耐性を除き4例(症例 No. 25, 26, 27, 29)が INH 10  $\gamma$ /cc で菌の発育を阻止されなくなつた。SM + INH 併用の1例(症例 No. 30)は治療開始前 SM 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc 感受性であつたが菌数の再増加と一致して INH 10  $\gamma$ /cc で発育を阻止されなくなつた。TH + INH 併用の1例は既往に TH 使用経験はないが、治療前 TH 10  $\gamma$ /cc でも発育をみとめた。本例は INH 0.1  $\gamma$ /cc 感受性であつたが治療の経過とともに INH 10  $\gamma$ /cc で発育を阻止されなくなつた。

以上第II群 12例はいずれの2剤併用例においても全例で一時的減少した菌数が再増加する時期と一致して投与薬剤の1剤あるいは両剤に対する菌感受性の低下をみとめた。

最後に第III群の3例(表3. 症例 No. 32~34, 図3)は、治療開始前すでに菌感受性が高度に低下していた。すなわち SM + PAS 併用例(症例 No. 32)は SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 10  $\gamma$ /cc において発育をみとめ、PAS + INH 併用例(症例 No. 33)は PAS 10  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc で発育をみとめ、TH + INH 併用例(症例 No. 34)は TH 10  $\gamma$ /cc, INH 10  $\gamma$ /cc で発育をみとめた。

34例の臨床像は(表1, 2), 第I群 19例中12例が発病後治療開始まで6ヵ月以内であつた。既往に化学療法を行つたことのないもの5例、今回投与の薬剤と同種薬剤を用いた化学療法6ヵ月以内の短期間行つたもの10例で、治療により15例中9例に軽快をみとめた。胸部X線像において治療開始前 N. T. A. 分類による中等症11例、うち軽快9例、不変2例であつた。重症8例では軽快3例、不変5例であつた。

第II群 12例中発病後治療開始まで6ヵ月以内のもの2例で、既往に化学療法を行つたことのないものは1例、今回の投与薬剤による化学療法を6ヵ月以内の短期間行つたもの8例であつたが、治療により軽快をみたものの皆無であつた。胸部X線像では治療開始前 N. T. A. 分類による中等症3例、重症9例であつた。

第III群 3例は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重症であり、かつ全例で治療後判定は不変であつた。

考 案

肺結核症に対する抗結核剤併用療法の最大の目的は耐性獲得防止と、よりよい臨床的効果である。しかし臨床上しばしば耐性菌が出現し、みとめるべき薬剤効果のない場合がある。そこで抗結核剤2者併用療法を行い喀出結核菌数の消長と投与薬剤に対する耐性出現の様相を検

表 2 第 I 群症例別臨床経過概略

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)	27	22	35	27	25	34	24	28	26	19	34	35	38	46	51	22	36	21	23	
投与薬剤	S+P	S+P	S+P	S+P	S+P	P+I	P+I	P+I	P+I	S+I	S+I	S+I	S+I	S+I	S+I	S+I	T+I	T+I	T+I	
投与期間(カ月)	6	10	6	6	6	6	6	4	5	6	4	4	6	6	4.5	6	6	4	6	
発病後投与開始まで(カ月)	約 50	4	約 50	12	1	1	1	1	約 45	1	1 以内	2	24	1 以内	1	2	72	1	20	
既往の治療 (g)	S 40 P 約3,000 I 約100 NH 46.6 その他 0	0	140 2,900	10 1,000	5 0	0 0	6 160	19 250	24	0 0	0 0	0 0	15 70	0 0	0 0	4 140	150 5,750	0 56	0 2,500	0 0
投与前	N.T.A.	重	重	中等	中	重	中等	重	中等	中等	中等	中等	中等	重	重	重	中等	中等	中等	
岡氏	VII	VII	右IVBa1 左IVBa	IVAb2	IV Aa1	VII	IV Aa1	右IXA 左IVa-1	右IV Aa1 左IV B	IVBb1	IV Aa1	IV Aa1	IV Aa1	VII	IV Aa1	IVA 1 XIF+B	IVBa1	IVBa1	IVBa1	
X線像による判定	不変	軽快	不変	軽快	軽 快	軽快	軽快	*不 変	不 変	軽快	*軽快	*軽快	軽 快	不 変	*不変	軽快	不 変	*軽快	*軽快	軽快
投与前における	S M 10γ完	1γ感	1γ感	1γ完	1γ不	1γ感	1γ感	1γ感	10γ完	0.1γ感	0.1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	1γ不	1γ不	1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感
細菌	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	10γ完	0.1γ感	0.1γ感	1γ感	0.1γ感	0.1γ感	1γ不	1γ不	1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感
受	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	10γ完	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感	0.1γ感
性																				Thi sin は測定せず

注: 投与薬剤 { S...SM  
P...PAS  
I...INH  
T...Thiasin

N.T.A. 精製分類 { 重...重症  
中等...中等症

X線像による判定は投与開始後6カ月 \*印は5カ月で行った

菌感受性 { 感...感受性  
不...不完全耐性  
完...完全耐性

表 3 第 II, III 群 症 例 別 臨 床 経 過 概 略

症例番号	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
性 別	♂	♂	♀	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♂	♀	♂	♂	♂
年令(才)	27	41	28	45	28	19	34	45	26	27	26	31	43	55	45
投与薬剤	S + P	S + P	S + P	S + P	S + P	P + I	P + I	P + I	P + I	P + I	S + I	T + I	S + P	P + I	T + I
投与期間 (カ月)	3	4	4	6	8	12	12	6	6	3	6	4	4	6	6
発病後投与開始 まで(カ月)	16	22	16	51	17	12	17	19	38	2	12	1	56	約 24	約 60
既往 S M	0	0	10	15	44	0	90	15	14	20	20	0	40	75	65
既往 P A S	0	0	約 50	5,900	450	0	4,200	870	600	900	1,400	200	1,800	2,200	8,500
治療の INH	0	126	0	190	64.8	0	0	0	0	0	0	0	70	33	190
その他	0	0	0	TB <sub>1</sub> , 8, 6	0	0	0	TB <sub>1</sub> , 8, 6	0	0	0	0	0	PZA 31	TB <sub>1</sub> , 8, 6
投病型 N.T.A	中等	重	重	重	重	重	重	重	中等	重	中等	重	重	重	重
分 類	IV Aa1	右 VII 左 XIB	VII	VII	VII	VII	VII	VII	IV Aa1 左 III B	VII	IV Ab1	IV Aa1	VII	VII	VII
X線像による判定	* 不変	* 不変	* 不変	不変	不変	不変	不変	不変	不変	* 不変	不変	* 不変	* 不変	不変	不変
投 菌	1γ 感	1γ 感	10γ 完	1γ 感	1γ 感	1γ 感	1γ 感	1γ 感	1γ 感	1γ 感	1γ 感	1γ 感	10γ 感	10γ 不	10γ 不
投 菌	1γ 感	1γ 感	1γ 感	10γ 完	1γ 不	1γ 感	1γ 不	1γ 感	1γ 感	10γ 不	0.1γ 感	0.1γ 感	10γ 不	10y 不	10y 不
に 受 け															
ける 性															
												T			T
												10γ 完			10γ 完

感 … 感受性  
不 … 不感受性  
完 … 完全感受性

X線像による判定は投与開始後6カ月  
\*印は5カ月で行った

重 … 重症  
中等 … 中等症

N.T.A 病型分類

S … SM  
P … PAS  
I … INH  
T … Thiasin

注: 投与薬剤

索した成績から次のごととき考察を行つた。

すなわち、① 喀出生菌数の消長と耐性の推移、② 治療開始前における投与薬剤に対する感受性例と耐性例との間の治療効果の差の2つである。

① 2剤併用療法における耐性の出現に関してはすでに数多くの報告<sup>1)~7)</sup>がある。

抗結核剤未使用患者の結核菌は小川培地による直接法では SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc で発育を阻止されるのが普通である。第I群 19 例中、治療開始前 SM + PAS 併用例では1例が SM 10  $\gamma$ /cc に、PAS + INH 併用例でも1例が PAS 1  $\gamma$ /cc に発育を阻止されなかつた。第II群 12 例では SM + PAS 併用5例中 SM 10  $\gamma$ /cc 耐性のも1例、PAS 1  $\gamma$ /cc 耐性のも2例あり、PAS + INH 併用5例では PAS 1  $\gamma$ /cc 耐性のも2例あつた。SM + INH 併用1例は両薬剤 SM 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc に感受性であつた。TH + INH 併用1例は TH 10  $\gamma$ /cc 耐性であつたが、TH は小川培地による直接耐性測定法によると TH の投与を受けた経験のないものでも 10  $\gamma$ /cc 前後の耐性がみられる<sup>8)</sup> のでこれをもつてただちに耐性とはいいがたい。これら 12 例の全例が治療開始前における菌の感受性と比較すると菌数の再増加と一致して投与薬剤の1剤または両剤にその感受性の低下がみとめられた。

第III群 3例は治療開始前より SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc では発育を阻止されない症例であつたが、いずれもそれぞれに対してさらに感受性が低下するのみとめた。

西村<sup>9)</sup> は菌数の算定と同時に耐性を測定して耐性が出現したさいには必ずしも菌数の再増加をみるとは限らないが再増加のさいには耐性の発現ないし上昇をきたすことを認めている。

私が行つた2剤併用の場合もまた同様であつた。しかし第II、III群において投与薬剤の両剤に対する感受性が低下した症例(症例 No. 24, 32, 33)ではその変動が両剤同時に現われるのではなく、いずれかの1剤に対する感受性が低下したのち、他の1剤に対しても感受性が低下するのを認めた。

② については、今回の投与薬剤を既往に使用したか否かによつて、併用例では治療開始前に検査のうへで耐性の出現をみとめてはいなくてもいわゆる化学療法の処女症例と比較して、喀出結核菌が感受性低下の前段階にあるものもありうるということが考えられる。そこで今回使用の薬剤を既往に使用したことのない 10 例についてみると、5例にX線像上軽快をみとめ、残り5例中2例を含め計7例が第I群に属した。

またすでにいわれているように空洞は結核菌発育の温床となりかつ耐性菌発現に重要な役割をもつものである

が、中等症 14 例のうち 11 例が第I群に属し、重症 20 例のうち 12 例は第II、III群に属した。胸部X線像で空洞像が明らかでなかつた5例は全例が第I群に属し、かつその治療経過中に耐性の変化をみとめなかつた。

## 結 語

喀痰中結核菌塗抹陽性の肺結核患者 34 例に SM, PAS, INH, TH の各 2 剤併用療法を行つたことと成績を得た。

(1) 19 例が治療の経過とともに 1 日喀出菌数が減少し培養陰性化した(第I群)。これら症例の治療開始前の投与薬剤に対する耐性は、SM + PAS 併用例 1 例で SM 10  $\gamma$ /cc 耐性、PAS + INH 併用例 1 例に INH 10  $\gamma$ /cc 耐性があつたほか、17 例が使用薬剤のおのおのにおいて SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc に感受性であつた。

(2) 12 例は治療の経過とともに菌数が一時減少しその後再増加をみた(第II群)。治療開始前 SM + PAS 併用例中 SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc に耐性のもそれぞれ1例、PAS + INH 併用例中 PAS 1  $\gamma$ /cc 耐性のも2例のほかは、いずれも使用薬剤のそれぞれについて SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc に感受性であつたが、全例とも菌数が再増加するさいに耐性の発現あるいは耐性の上昇をみとめた。

(3) 3例は治療の経過を通じて菌数が不変であつた(第III群)。治療開始前よりすでに使用薬剤のおのおのにおいて SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 0.1  $\gamma$ /cc に耐性をみとめ、経過中耐性の上昇をみとめた。

(4) 第II、III群において使用薬剤の2剤に対して感受性の変動をみた例では1剤に対する耐性の上昇あるいは発現をみたのちに他の1剤に対する耐性の変化をみとめた。

(5) 胸部X線像上 N. T. A 分類による中等症 14 例中 11 例が第I群に属し、重症 20 例中 12 例は第II、III群に属した。

第I群 19 例中軽快 12 例、不変 7 例、第II、III群計 15 例は全例が不変であつた。

## 参 考 文 献

- 1) Daniel, M.: Brit. Med. J., (i) 1162, 1952.
- 2) Medical Research Council: Brit. Med. J., (i) 521, 1953.
- 3) Hughes, F. J. et al.: Diseases of Chest, 21 (1): 1952.
- 4) 熊谷他: 日結, 12 (9): 609, 昭28.
- 5) 小川他: 日本医事新報, —1505, 9, 昭28.
- 6) 小酒井: 最新医学, 9 (2): 158, 昭29.
- 7) 三上他: 結核診療, 9 (3): 567, 昭30.
- 8) 小酒井他: 日結, 15 (11): 770, 昭31.
- 9) 西村: 結核, 31 (4): 222, 昭31.