

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Ⅲ報 SM・PAS・INH 併用時における成績

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

緒 論

すでに報告したごとく肺結核症に対する化学療法のもと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。

本編は SM + PAS + INH 併用療法を行つた患者につき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 17 例に SM, PAS, INH 3者併用療法を 3~12 カ月間行い、治療の経過を逐つて喀出結核菌数の消長と SM, PAS, INH に対す

る菌感受性の推移を調べた。

(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) SM, PAS, 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て、SM および PAS の濃度段階は 0, 1.0, 10.0, 100.0 γ/cc , INH は 0, 0.1, 1.0, 10.0 γ/cc で行つた。

検 査 成 績

17 例における喀出結核菌数の消長を観察した結果、すでに第 I, II 報で述べた次の 3 群, すなわち,

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。

表 1 SM・PAS・INH 3者併用例の臨床経過概略

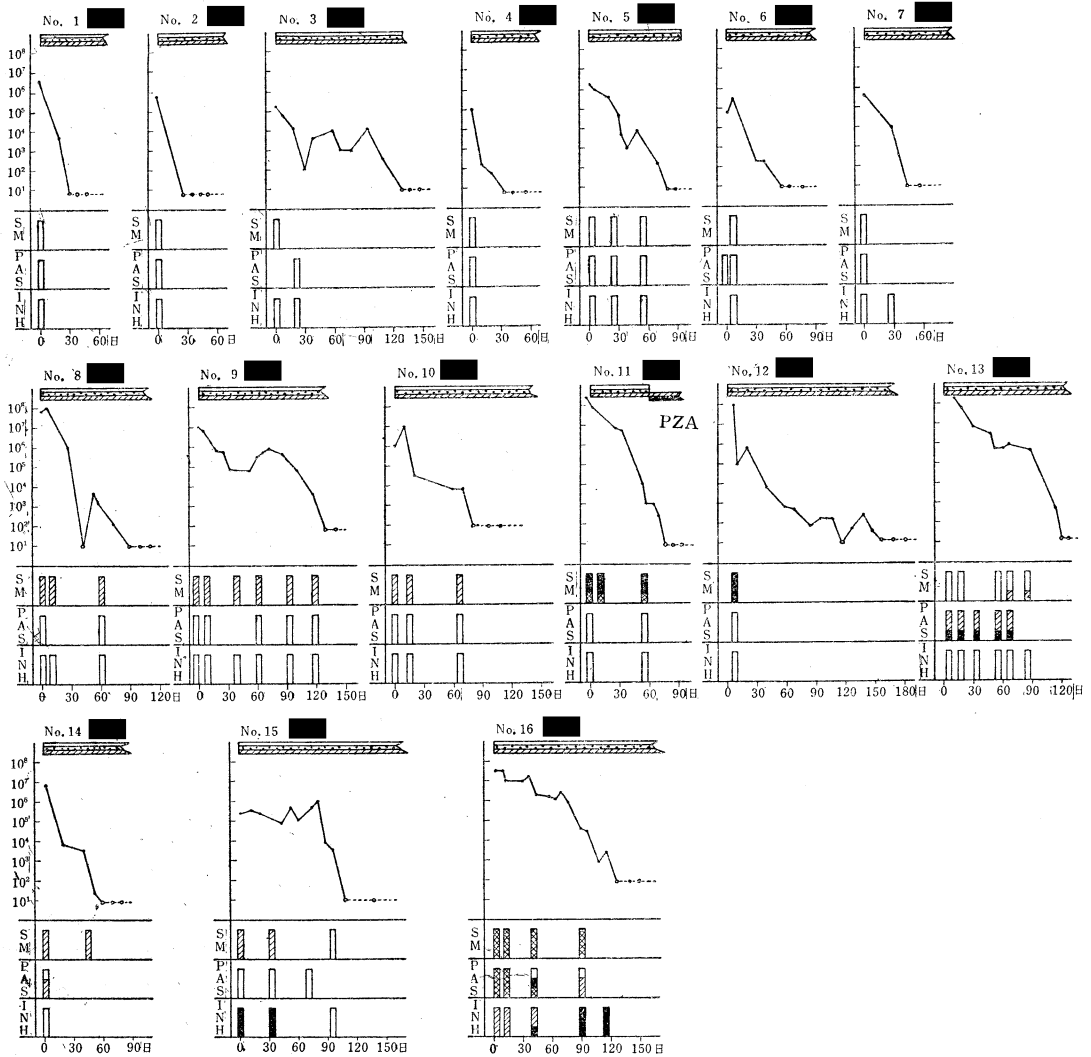
症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
性 別	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♀
年 令 (才)	24	28	30	28	33	20	26	46	37	54	40	19	25	25	52	52	26
投 与 期 間 (カ月)	9	6	6	3	3	5	12	6	5	9	2	6	6	7	6	12	3
発病後投与開始まで(カ月)	1	1以内	約24	1以内	2	1	22	1	約1	6	4	10	約1	19	11	19	22
既往の 治療(g)	S M	0	0	3	9	8	35	0	0	1	20	55	1	110	9	121	38
	PAS	0	0	30	600	300	約3000	0	0	70	0	600	50	約4000	約30	1400	約5000
	INH	0	0	0	0	1.6	約30	0	0	0	0	2.6	0	0	約30	26	4
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投病 型分 類 前 類	N.T.A.	中等	中等	重	中等	重	中等	中等	中等	重	中等	重	中等	中等	中等	重	中等
	岡 氏	IVAa1	IVAa1	IVAa1	IVAa1	VII	VBa1	右XIA 左IVAa1	IVAa1	IVAa1	VII	VII	III B	IVAa1	IVAa1	IVB 1	VII
X線像による判定	軽快	軽快	不変	*軽快	*不変	軽快	軽快	軽快	軽快	不変	*軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	不変	*不変
投 与 前 に お け る 菌 感 受 性	S M	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	100 γ 不	10 γ 完	1 γ 感	1 γ 完	1 γ 完	100 γ 完	10 γ 完
	PAS	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	1 γ 感	10 γ 不	1 γ 不	1 γ 感	100 γ 完	1 γ 感	
	INH	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	0.1 γ 感	10 γ 完	1 γ 完

注: N. T. A. 病型分類 { 重…重症
中等…中等症

X線像による判定は投与後6カ月
* 印は3カ月で行つた

菌感受性 { 感…感受性
不…不完全耐性
完…完全耐性

図1 第I群に属す症例 (No. 1~16) の菌数の消長と耐性の推移



第II群……経過とともに菌数が一時減少し、その後増加をみたもの。

第III群……経過を通じて菌数の変化がみられなかつたものにわけた。対象 17 例中 16 例が第I群に他の1例が第III群に属していた。

第I群 16 例では治療開始後1ヵ月以内に喀出生菌数が減少し培養陰性化したものは3例(症例 No. 1, 2, 4), 陰性化までに90日以上を要したものが6例(症例 No. 3, 9, 12, 13, 15, 16) 平均75.5日であった。症例の多くは治療開始後喀出生菌数がほぼ直線的に減少, 培養陰性化した。

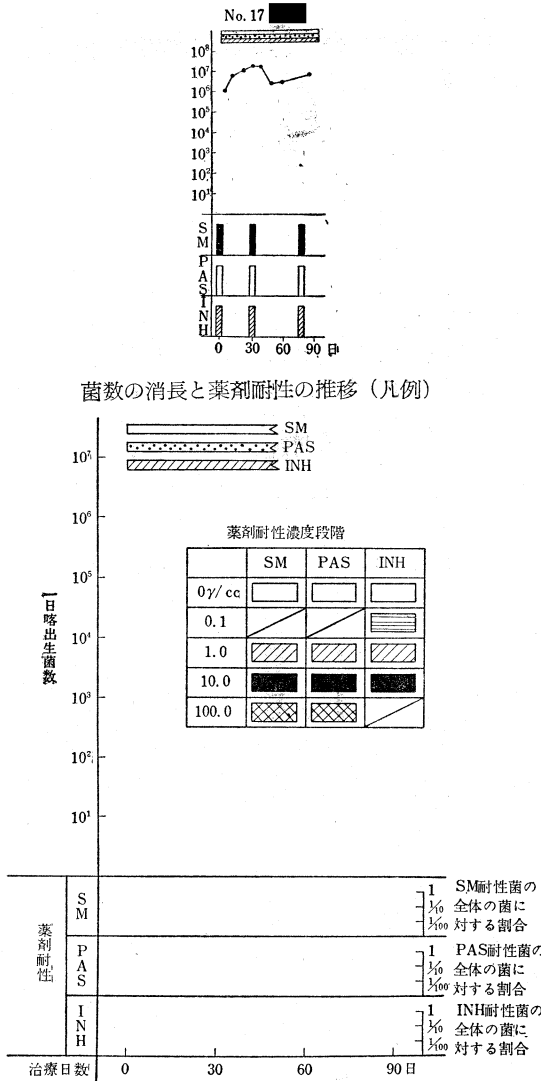
17 例の各投与薬剤に対する菌感受性の推移は表1および図1, 2に示すごとくであった。

第I群 16 例中治療開始前 SM 1 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc に感受性のもの7例(症例 No. 1~7), SM 1 γ /cc では発育を阻止されなかつたが 10 γ /cc で

阻止され, PAS は 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc 感受性であったもの3例(症例 No. 8~10), SM 10 γ /cc で発育を阻止されず PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc 感受性であったもの2例(症例 No. 11, 12), SM は 1 γ /cc 感受性, PAS 10 γ /cc において発育を阻止されず, INH は 0.1 γ /cc 感受性であったもの1例(症例 No. 13), SM 1 γ /cc, PAS 1 γ /cc でともに発育を阻止されず INH 0.1 γ /cc 感受性であったもの1例(No. 14), SM 1 γ /cc, INH 10 γ /cc で発育を阻止されず PAS 1 γ /cc には感受性であったもの1例(No. 15), 残りの1例(No. 16)は SM 100 γ /cc, PAS 100 γ /cc, INH 1 γ /cc では全く発育阻止がみとめられなかつた例であった。

これら 16 例のうち, 経過中に菌感受性に変動をみたものが3例(症例 No. 13, 15, 16) あつた。症例 No. 13 は投与開始後約70日 SM 1 γ /cc 耐性菌の発現

図2 第三群症例(No.17)の菌数の消長と耐性の推移



をみとめ、症例 No. 15 は治療開始 90 日後の感受性測定で、治療開始時にみとめた SM 1 γ /cc, INH 10 γ /cc 耐性菌がみとめられなくなった。症例 No. 16 は治療開始 90 日後の感受性測定で PAS 100 γ /cc から 1 γ /cc へ、INH は 1 γ /cc より 10 γ /cc へと感受性の変動をみとめた。

第三群の 1 例は治療開始前 SM 10 γ /cc, INH 1 γ /cc に耐性をみとめ PAS 1 γ /cc 感受性であったが治療の経過中感受性の変化はみとめなかつた。

17 例の臨床像は(表 1) 第一群 16 例中 10 例が発病後治療開始まで 6 カ月以内であった。既往に化学療法を行つたことのないもの 5 例、化学療法 6 カ月以内施行のもの 8 例であった。

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、重症 5 例で治療 6 カ月後における判定は前

者で軽快 10 例(うち 1 例は 3 カ月後の判定)、不変 1 例、後者で軽快 2 例(うち 1 例は 3 カ月後の判定)、不変 3 例(うち 1 例は 3 カ月後の判定)であつた。

第三群の 1 例は右中肺野に空洞をみとめた症例で治療効果はみとめられなかつた。

考 案

肺結核症に対する SM, PAS, INH 3 者併用療法は、各種抗結核剤の単独、あるいは 2 剤併用療法に比べてその効果が著しく、ことに結核菌の陰性化率が高く、耐性菌発現の温床とみられる空洞の消失縮小が多く、かつまた重症例にも効果がみられている 1)~4)。

私が行つた 17 例の肺結核患者は 13 例が初回治療あるいは既往の化学療法 6 カ月以内という比較的新しい症例が多かつたために喀出結核菌数の消長を他の治療群の症例と比較することはできないが、17 例中 16 例が第一群に属した。

抗結核剤未使用患者の結核菌は小川培地による直接耐性測定法では SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc で発育を阻止されるのが普通である。第一群 16 例中 10 例は SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc に感受性で、SM 10 γ /cc に耐性をみとめたもの 2 例、PAS 1 γ /cc に耐性をみとめたもの 2 例、INH 0.1 γ /cc に耐性をみとめたもの 1 例であつた。以上 15 例のうちには投与薬剤 3 者あるいはそのうちの 2 者に対して同時に前記発育阻止濃度段階以上の耐性菌をみとめたものはなかつたが、残りの 1 例は SM 100 γ /cc, PAS 100 γ /cc, INH 0.1 γ /cc で発育を阻止されなかつた症例であつた。この例は胸部 X 線像は不変であつたが体重の増加、血沈値の改善、喀痰量の減少等は著明であつた。

第三群の 1 例は SM 10 γ /cc, INH 1 γ /cc に耐性であつた。

第一群 16 例の経過中に耐性の変動をみたものは、症例 No. 13 で SM 1 γ /cc 感受性から耐性となつたが、やがて菌陰性化したのでその後の変化については測定することができなかつた。症例 No. 15 は治療前 SM 1 γ /cc, INH 10 γ /cc 耐性であつたが約 90 日後両剤ともに 1 γ /cc 感受性となり、症例 No. 16 も PAS 100 γ /cc より 1 γ /cc に耐性の復帰、一方 INH は 1 γ /cc より 10 γ /cc に耐性の上昇をみとめた。

INH のすでに獲得された耐性に関しては、INH 投与中にも耐性の復帰するものがあるという報告⁵⁾があるが、SM, PAS ではかかる現象は比較のみとめがたいといわれる^{6)~10)}。症例 No. 15, 16 にみられた SM, PAS の耐性復帰とも思われる成績は、耐性菌の喀出源であつた主な空洞の誘導気管枝の閉鎖がその原因と考えられるが、また小川培地による直接耐性測定法に

よる測定方法についても検討を要するものと考え¹¹⁾。

胸部X線像では中等症、重症を含めて比較的新しい症例が多かつたので軽快例が多くみられた。

結 語

喀痰中結核菌塗抹陽性の肺結核患者 17 例に SM, PAS, INH 3 剤併用療法を行い次のごとき成績を得た。

(1) 16 例が治療の経過とともに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薬剤耐性は, SM 1 γ /cc 耐性 3 例, SM 10 γ /cc 耐性 2 例, PAS 10 γ /cc 耐性 1 例, SM 1 γ /cc, PAS 1 γ /cc 耐性 1 例, SM 1 γ /cc, INH 10 γ /cc 耐性 1 例, SM 100 γ /cc, PAS 100 γ /cc, INH 1 γ /cc 耐性 1 例, 他の症例はいずれも SM 1 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc 感受性であつた。

治療の経過中に耐性の変動をみたものが 3 例あつた。

(2) 1 例は治療の経過を通じて菌数が不変であつた(第 III 群)。耐性に変化はみられなかつた。

(3) 胸部X線像は第 I 群 16 例中軽快 12 例, 不変 4 例, 第 III 群 1 例は不変であつた。

参 考 文 献

- 1) 熊谷 : 日本医事新報, —1607, 11, 昭30.
- 2) 熊谷 他: 日結, 15 (9) : 149, 昭31.
- 3) 小方 他: 日結, 13 (10) : 769, 昭29.
- 4) 小川 他: 日結, 15 (1) : 64, 昭31.
- 5) 石川: 結核, 30 (4) : 183, 昭30.
- 6) 小酒井: 日結, 14 (7) : 569, 昭30.
- 7) 小酒井: 最新医学, 9 (2) : 158, 昭29.
- 8) 安淵 他: 日結, 14 (12) : 987, 昭30.
- 9) 杉山 他: 日結, 14 (5) : 443, 昭30.
- 10) Canada et al. : Am. Rev. Tbc., 62 (5) : 563, 1950.
- 11) 小酒井 他: 臨床病理, 4 (4) : 278, 昭31.