

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Ⅳ報 第Ⅰ報～第Ⅲ報の総括

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った評価基準は、喀出結核菌の所見とX線像の推移であると考える。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感受性の推移に併わせて、胸部X線像の変化を観察して、すでに第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ報を報告したが、本編では以上の3報を総括して主として耐性と臨床効果について考察した。

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 70 例に抗結核剤

2 剤および 3 剤併用療法を行い、経過を逐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。

70 例の使用薬剤別例数は Pyrazinamide (略 PZA) + INH (および INH 類似薬剤を含む) 19 例, SM + PAS 11 例, PAS + INH 10 例, SM + INH 8 例, Sulfisoxazol (Thiasin 略 TH) + INH 5 例, SM + PAS + INH 17 例であった (表 1)。

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 PAS は 0, 1.0, 10.0, 100.0 γ/cc , INH は 0, 0.1, 1.0, 10.0 γ/cc , TH は 0, 10.0, 30.0, 100.0 γ/cc の各濃度段階で行つた。

PZA 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てはその感受性を測定することができなかった。

検 査 成 績

① 喀出結核菌数の消長 (表 1)

70 例における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て培養陰性化したもの 43 例




第Ⅱ群……経過とともに菌数が一時減少したのち、再増加をみたもの 19 例

第Ⅲ群……経過を通じて菌数の変化がみられなかつたもの 8 例であつた。

各群の使用薬剤別症例数は表 1 に示した。

第Ⅰ群 43 例は肺病変の程度や使用薬剤等の違いによ

表 1 喀出結核菌数の消長と投与薬剤別症例数

投与薬剤 結核 菌数の消長	PZA + INH	SM PAS	PAS + INH	SM INH	TH INH	SM+PAS + INH	計
	8	5	4	7	3	16	43
	7	5	5	1	1	0	19
	4	1	1	0	1	1	8
計	19	11	10	8	5	17	70 例

つて、治療開始後菌陰性化までの期間は最短 10 日、最長 4 カ月に及んでいたが、症例の多くは菌数が直線的に減少し培養陰性化した。第Ⅱ群 19 例は治療開始後多くは 1～2 カ月で喀出菌数が最少となり、2～3 カ月後に治療前の状態に復した。

② 喀出結核菌数の消長と治療開始前の投与薬剤に対する菌感受性 (表 2)

治療開始前における各症例の投与薬剤に対する菌感受性は、第Ⅰ群 43 例中 34 例は投与薬剤のそれぞれにおいて SM 10 γ/cc , PAS 1 γ/cc , INH 0.1 γ/cc に

表4 喀出結核菌数の消長と肺病変および既往の化学療法との関係(その2)

投与薬剤 菌数の消長	PZA INH	SM PAS	PAS INH	SM INH	TH INH	SM+PAS INH	計

既往の化学療法6ヶ月以内 { 中等症 ○ 重症 ● } 6ヶ月以上 { 中等症 ● 重症 ● }

についてみると、空洞壁の菲薄な円形空洞、円形乾酪巣が一部崩潰したと思われる空洞、周囲に比較的広い浸潤を伴う空洞、以上のうち、径5cm以上の大空洞を除いたものをAグループとし、大空洞あるいは巨大空洞、周囲に硬化組織を有する空洞、多房性空洞を有するものをBグループとすると、表5に示すごとく、第I群43例中空洞像をみとめなかつたもの9例、Aグループに属すもの28例、Bグループ6例、第II群19例では空洞像をみとめなかつたもの1例、Aグループ4例、Bグループ14例、第III群8例ではAグループ1例、Bグループ7例であつた。

表5 喀出結核菌数の消長と空洞との関係

投与薬剤 菌数の消長	PZA INH	SM PAS	PAS INH	SM INH	TH INH	SM+PAS INH	計

△ 空洞なし ○ 空洞Aグループ ● 空洞Bグループ

考 案

結核菌の抗結核剤に対する菌感受性の低下につれてそれが臨床効果に及ぼす影響は種々論議のあるところであるが、一般には薬剤感受性の低下につれてその薬剤効果は減弱あるいは消失するものとみられている。そこで臨床的耐性、感受性の限界が問題となる一方、臨床効果の判定を喀出結核菌の所見、胸部X線像の変化のみなら

ず、体重、血沈、体温、食欲などの要素に求めるかが問題であり、この点に関しては諸家の意見が一致していない。本編で私はもつとも客観性をもつた評価基準である喀出結核菌の所見とX線像の変化に焦点をしばつて、臨床的耐性につき考察をこころみた。

① 喀出結核菌数の消長と投与薬剤に対する菌感受性について

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。

70 例の治療開始前における薬剤感

受性を各投与薬剤について検べた結果、第I群および第II群計62例中19例が使用薬剤のうち1剤について、SM 10 γ/cc, PAS 1 γ/cc, INH 0.1 γ/cc のいずれかで発育を阻止されず、第I群に属した3剤併用例中1例は SM 100 γ/cc, PAS 100 γ/cc, INH 1 γ/cc 耐性であつた。第III群8例中 PZA + INH 併用例は PZA の耐性測定は行つてないが INH 0.1 γ/cc 耐性のも4例あり、TH + INH 併用例は INH 1 γ/cc, TH 10 γ/cc に発育をみた。残りの3例は使用薬剤の2剤に対して SM 10 γ/cc, PAS 1 γ/cc, INH 0.1 γ/cc の耐性をみとめた。

喀出結核菌数の消長の点から、第I群は著効をみとめたもの、第II群はのちに再増加するが一時的には効果がみとめられたものとする、第Iおよび第II群と第III群の間には次のごとき差異がみられる。すなわち2剤あるいは3剤併用の場合、治療開始前投与薬剤のうち1剤にのみ SM 10 γ/cc, PAS 1 γ/cc または INH 0.1 γ/cc に耐性を有する症例は第I、II群に属し、併用の2剤ないし3剤に対して SM 10 γ/cc, PAS 1 γ/cc, INH 0.1 γ/cc, TH 10 γ/cc に耐性を有する例は、1例を除いて他はすべて第III群に属していた。

次に喀出菌数が再増加した第II群を一時的には効果のみとめるも結果的には無効であるとして、第I群と第IIおよび第III群の2つに分けて前記同様に治療開始前における投与薬剤に対する菌感受性との関係についてみると、両者間に顕著な差異はみとめられなかつた。

厚生省国立病院結核耐性協同研究班の報告^{1) 2)} は S M + PAS, PAS + INH 併用例について投与薬剤

のそれぞれに SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 1 γ /cc の耐性を併せもつていた場合には臨床的に好転例をみとめなかつたといひ、芳賀³は喀出菌量の減少について SM, PAS は 10 γ /cc, INH 1 γ /cc 以上耐性の例に効果は少ないと報告している。杉山⁴は耐性の定量的測定と臨床効果の有無から SM, PAS, TB₁ では 10 γ /cc 10% (対照培地の集落数に対するこの濃度における耐性菌数集落の百分率), 20 γ /cc 5%, 50 γ /cc 2%, また INH では 1 γ /cc 10%, 2 γ /cc 5% 5 γ /cc 3%, 10 γ /cc 2% 付近を通る線を各濃度の臨床的耐性感受性の境界とし、小倉⁵は体温、血沈の効果では SM は 10 γ /cc 76%, 1 γ /cc 100%, INH はいずれも 1 γ /cc 100% の点が適当であると報告している。また藤岡⁶は SM 10 γ /cc 完全耐性, PAS は 1 γ /cc または 10 γ /cc 完全耐性, INH は 1 γ /cc 完全耐性を臨床耐性の限界であると報告している。

そこで 70 例について SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc INH 1 γ /cc に境界をとつてみるといずれかの 1 剤に耐性のもの、第 I, II 群 62 例中 16 例、第 III 群は 8 例中 6 例であつた。また SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 1 γ /cc に境界をとると、第 I, II 群中いずれかの 1 剤に耐性のもの 13 例、第 III 群は 6 例であつた。

以上の結果から第 I, II 群の 62 例を治療開始後喀出菌数の減少という点で持続的あるいは一時的の効果があつたものとみるならば、小川培地による直接耐性測定法を用いた場合、2 剤あるいは 3 剤併用時 SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc の濃度段階で投与薬剤の 2 剤に耐性であるならば、喀出菌数の減少は多くの場合みとめられないといひえよう。

② 既往の化学療法および胸部 X 線像について

一般に各種抗結核剤に対する耐性菌の発現はその薬剤の薬用量および投与期間に関係があると考えられている。

既往に今回用いた薬剤と同種の薬剤を用いた期間について 70 例でみると、3 カ月を境として 3 カ月以内 36 例中 33 例が第 I 群、3 例が第 II 群であり、3 カ月以上 34 例中 10 例が第 I 群、16 例が第 II 群、8 例が第 III 群であつた。6 カ月を境とすると 6 カ月以内 45 例中 35 例が第 I 群、10 例が第 II 群であり、6 カ月以上 25 例中 8 例第 I 群、9 例第 II 群、8 例第 III 群であつた。既往に同種薬剤の投与を行つてない例、行つても短期間であつたものほど第 I 群に属す例が多くみられた。

肺病変の程度では、第 I 群中等症 26 例、重症 17 例で重症例のうち 13 例は初回治療および既往に同種薬剤 3 カ月以内投与の例であつた。第 I 群 43 例中胸部 X 線像で軽快をみとめたもの 30 例で、第 II, III 群では軽快例が皆無であつた。

空洞は結核菌の発育ひいては耐性菌発現の温床となる

ものであるが 4) 7) 8) 空洞像がみとめられなかつた 10 例中 9 例が第 I 群、1 例が第 II 群に属し、空洞像がみとめられた 60 例中 B グループの空洞を有する 27 例では 6 例が第 I 群、14 例は第 II 群、7 例は第 III 群に属した。すなわちかかる大空洞、硬化性あるいは多房性空洞を有する場合、喀出菌数が一時減少した例においてもやがて使用薬剤に耐性菌を生じやすく、喀出菌数の再増加をみる場合が多い。

以上の事実から肺結核症に対して化学療法を行うに当つて、既往の抗結核剤治療、治療開始前における投与薬剤に対する菌感受性、肺病変の程度、ことに空洞の性状が喀出菌数の消長、耐性の発現あるいは上昇、ひいては臨床効果に大きな影響をもつものといひうる。

結 語

喀痰中結核菌塗抹陽性の肺結核患者 70 例に抗結核剤併用療法を行い次のごとき結果を得た。

治療開始前投与薬剤のそれぞれに SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /cc 感受性の症例およびいずれかの 1 剤にのみ耐性であるものでは喀出結核菌数の減少という点で持続的ないしは一時的に治療の効果をみたが、2 剤に対し耐性を有する場合には多くの症例において喀出菌数の消長はみられなかつた。そして喀出菌数が一時減少して再増加する症例では、第 II 報に述べたごとく再増加にさいして耐性の発現または上昇がみとめられた。

既往に今回投与した薬剤と同種の薬剤を使用した症例ほど、喀出結核菌の陰性化をみとめにくく、ひいては耐性菌の発現、上昇をみとめた。

喀出結核菌が培養陰性化した症例群 43 例中 30 例に胸部 X 線像上軽快をみとめたが、喀出菌数が一時減少したのち再増加した群および喀出菌数の増減をみとめなかつた群では軽快例がなかつた。また空洞像をみとめなかつた症例は空洞像をみとめた症例よりも経過良好で、空洞像をみとめたものでは大空洞、多房性空洞および周囲に硬化組織をもつものにおいて効果を期待できなかつた。

摺筆するに当り直接御指導戴いた検査科小酒井望博士、御協力下さつた結核病棟三上次郎博士に深謝す。

なお、第 II~IV 報の要旨は第 32 回日本結核病学会総会において発表した。

本研究に要した費用の一部は厚生省医務局結核耐性協同研究班より補助を受けた。

参 考 文 献

- 1) 厚生省国立病院結核耐性共同研究班：結核，31 (増刊号)：295，昭31。
- 2) 厚生省国立病院結核耐性共同研究班：結核，32

- (増刊号) : 184, 昭32.
- 3) 芳賀 : 結核研究の進歩, -8, 187, 昭29.
 - 4) 杉山他 : 日結, 14 (5) : 443, 昭30.
 - 5) 小倉 : 結核, 30 (9) : 510, 昭30.
 - 6) 藤岡他 : 結核, 32 (増刊号) : 184, 昭32.
 - 7) 石田 : 日結, 14 (2) : 129, 昭30.
 - 8) 小酒井 : 結核, 26 (6) : 279, 昭26.

抗結核剤による結核菌（ミコバクテリウム）の形態、 発育様式の変化に関する研究

V 耐性菌に対する薬剤の影響ならびに低濃度の薬剤作用下における耐性化

伊 藤 義 昭

京都大学結核研究所細菌血清学部（主任 植田 三郎 教授）

国立宇多野療養所（所長 日下部周利博士）

受付 昭和 32 年 11 月 27 日

緒 言

前 4 回の報告^{1)~4)}において、結核菌（ミコバクテリウム）の感性菌が SM あるいは INH によつてそれぞれに特徴的な形態変化を示すこと、休止あるいは死滅状態の菌では変化が起らないこと、および一定の発育段階の菌体のみが比較的良好に抵抗し、生残しうること等が明らかとなった。しかしながら化学療法宿命ともいふべき耐性菌の問題は抗結核剤においてもまた重要な課題としてすでにきわめて多数の報告がある。ただその中で形態学的な検討については^{2, 3^{5)~8)}の報告をみるのみでまだ十分解明されたとはいいがたい。本報においては前 4 回の報告におけると同様に発育初期集落を配列を乱さずに観察する方法によつて、耐性菌に対する薬剤の作用を検討した。さきに感性菌に低濃度の薬剤を作用せしめた場合、一部分の菌体から再発育が起ることを報告^{1) 2)}したが、ここで再びこのような再発育の様相を精査し、これが耐性化による再発育であるか否かについても同時に検討した。}

材料および方法

耐性菌は各菌株（人型 H₃₇Rv 株、鳥型鳥京株、非病原性のスメグマ菌および A-1 株）を SM あるいは INH を含有する培養基に継代して、SM あるいは INH の一定程度以上の濃度に完全に耐性となつたものを用いた。

耐性菌についてその発育様式、集落中における各菌体の形態、染色性等を感性菌^{1) 2)}と比較観察するとともに、発育初期集落に種々の濃度の薬剤を作用せしめて、その変化の有無あるいは差異について検討し、また上記耐性菌株の一部を用いて第 3 報³⁾におけるごとく作用条件を変えた場合の耐性菌の態度についても観察し、また第 4 報⁴⁾のごとく耐性菌がその阻止濃度以上の薬剤によつて変化したのち、薬剤を除いて生残しうる菌体の様相についても検討した。

また感性菌に低濃度の薬剤を作用せしめた場合の再発

育については、この再発育した集落を種々の濃度の薬剤を含む培養基に移して、耐性化による再発育であるか否かを検討した。

実験成績

I. SM 耐性菌および SM 耐性化

(a) スメグマ菌

スメグマ菌 SM 10 γ 耐性菌

SM 含有培養基に多量の菌液を接種し、10 γ では SM を含まない培養基におけると同様な発育を示す耐性菌をえて、これについて検討した。SM を含まない培養基あるいは 10 γ およびそれ以下の SM 含有培養基において発育した集落についてみると、その発育様式には変化を認めがたいが、各菌体が全般に弱抗酸性で顆粒状に染色される傾向がみられた。これに SM 100 γ を作用せしめると原菌株の限界濃度におけるごとく変化、すなわち膨大した形態の形成が一部分の菌体のみならず、またこれから再発育が少しく起る像がみられた。しかしこの再発育は続かず、再発育した菌体の大多数は再び変性に陥るごとくであつた。1,000 γ 以上の作用では原菌株の阻止濃度におけるとほぼ同様な変化が観察された。

スメグマ菌の SM 耐性化

スメグマ菌原菌株において限界濃度の 1 γ からの耐性化は観察したが、10 γ 以上の濃度からの耐性化はその数が非常に少なく、明らかな所見をうることはできなかった。第 1 報¹⁾に述べたごとく 1 γ 作用後 2~3 日ごろに集落中の一部の菌体が膨大した形態を形成した。このような形態が形成される部位は主として第 4 報⁴⁾にも述べたごとく薬剤に比較的良好に抵抗し生残しうる菌体の部位とはほぼ一致した。ただその数は比較的多数であつた。さらに数日後すなわち薬剤作用後約 1 週後にこのような膨大した形態の一部のものから新しい発育が起つた。このようにして再発育した新しい集落ではその中の各菌体は全般的に抗酸性が弱く、顆粒状に染色される傾向がみられた（これは上述 SM 耐性スメグマ菌と同様の所見である）。この再発育が耐性化によるものである

か、あるいは培養基中の薬剤の力価低下による生残菌の再発育にすぎないかを吟味するために、再発育した集落を再び、1 γ 、10 γ 、100 γ のSMを含む培養基に移し観察を続けた。その結果は10 γ 以上の濃度においてはSM阻止濃度にみられたと同様な形態変化がみられ、発育も阻止された。しかしながら再び1 γ を作用せしめた場合には依然発育は続き、形態変化も起らなかった。すなわちこれは1 γ に耐性となつたものと考えられた。しかしさらにこれ以上の10 γ に耐性化する様相を知ることは、このような方法では観察が困難であつた。

(b) A-1株

A-1株のSM耐性菌およびSM耐性化

A-1株に対してSM限界濃度100 γ 作用の場合は上述スメグマ菌と同様に集落中の一定部位の菌体の一部が膨大した形態が形成せられ、このような形態から薬剤作用後約1週間ごろから再発育がみられた。このようにして再発育した集落にさらに今一度SMを作用せしめると、これは100 γ 、1,000 γ に対しては発育が続き、耐性化していることが明らかとなつた。しかし10,000 γ を作用せしめると原菌株にSM阻止濃度を作用せしめたときと同様な変化がみられた。この1,000 γ 耐性菌およびさらに10,000 γ に耐性としたA-1株においては、スメグマ菌の場合と異なつて、発育様式はもちろん、形態、染色性にも原菌株と差異を認めなかつた。

(c) 鳥京株

鳥京株のSM耐性菌およびSM耐性化

鳥京株に1 γ すなわち限界濃度を作用せしめた場合も、上記とほぼ同様に膨大した形態の形成および作用後約10日前後から再発育が一部から起るのが観察された。これもやはり1～5 γ には耐性となつていたが、10 γ を作用せしめると変化を起し、発育は阻止された。さらに数日後にこのような10 γ を作用せしめた集落の一部から再び少数ながら再発育が起つた。このような菌は10 γ には耐性となつていた。この鳥京株SM10 γ 耐性菌は形態、発育様式ともに原菌株とくに差異はみられず、またこれに100 γ を作用せしめると原菌株の限界濃度における変化を、1,000 γ 以上では阻止濃度における変化を示した。ちなみにこれ以上の耐性上昇の様相を観察することおよびそのような耐性菌をうることは困難であつた。

(d) H₃₇Rv株

H₃₇Rv株SM100 γ 耐性菌(図1)

菌液をSM含有培養基に濃厚に接種、継代して得た100 γ 耐性菌について検討した。この耐性菌の集落にSMを作用せしめた場合には、1,000 γ で限界濃度の変化(図2)および約10日後に再発育(図3)がみられ、また10,000 γ では阻止濃度の変化がみられた(図4)。

SM100 γ 以下のあるいはSMを含まない培養基に発育したこの菌の集落では上述(a)スメグマ菌にみられたときと同様に、菌体が全般的に顆粒状に染色される傾向がみられた(図1)。このような形態的特徴については、患者から分離したSM耐性菌(100 γ)3株中2株においても同様に認めた。

H₃₇Rv株のSM耐性化

H₃₇Rv株の場合もまた他菌株の場合と同様に限界濃度からの再発育には約10日を要し、その様相もまたほぼ同様であつて容易に観察することができた。しかしながらこのような再発育は耐性化によるものであつた。しかしながらこのように耐性が漸次上昇することは明らかではあるが、100 γ 以上では耐性化する菌体の数が非常に少ないため、再発育の様相をうかがうことは困難であつた。

II. INH耐性菌およびINH耐性化

(a) A-1株

A-1株INH100 γ 耐性菌(図7)

A-1株にINHを作用せしめ漸次耐性を上昇せしめて得た100 γ 耐性菌について種々検討した。この菌株は100 γ 以下では全く影響されず、発育、形態ともに感性菌とくに変つた点は認められなかつたが、発育が少しく緩徐であるためか、集落中に易染性のみに染まる菌体が比較的少ない傾向がみられた。1,000 γ を作用せしめるとINHの限界濃度の変化がみられ、一部から再発育が少しくみられたが、この再発育は永くは続かず、再びINHに特徴的な変化を示すようになった。これはむしろ不十分な耐性の発展の結果ともいふべきものではないかと考えられた。10,000 γ 作用では高濃度の変化が原菌株と同様にみられた(図8)。

A-1株のINH耐性化

A-1株の原菌株に対して1 γ すなわち限界濃度作用によつて多数の膨大した形態が形成され、このような形態から15時間内外ののちには再発育が起つた²⁾。すなわちSMの同様な場合の再発育に要した7～10日に比して顕著に速やかであつた。この場合にも相接する2 γ あるいはそれ以上の発芽から出発するごとくであつた。その後ほぼ通常のごとく発育を続け24時間後には元の初期集落と同程度の大きさにまで発育した。これを1 γ 、10 γ 、100 γ を含む培養基に再び移すと、再発育した集落は1 γ では発育を続け変化を起さなかつたが、10 γ では第1回の1 γ すなわち限界濃度の変化を、100 γ では中等阻止濃度の変化を再び示した。すなわち第1回の1 γ から再発育した菌は1 γ には耐性となつていた。またこの第2回に10 γ に移して限界濃度の変化を示した集落からは1～2日の経過ののちに再びその一部から再発育が起つた。この10 γ に再発育した集落はもはや10 γ には影響されなかつたが、100 γ では変化を受けた。こ

の 100 γ に移して変化した集落の一部から数日後に再び発育が起り、このように再発育した菌体は 100 γ に耐性となっていた。これをさらに 1,000 γ に移した場合にはやはり変化を受けた。しかしながらこのような菌体は、上述同様耐性の不十分な発展のためであろうか、しばらく再発育するが、永くは続かず変性に陥つた。すなわち 100 γ 以上には耐性となりにくく、繰返し検討したが 1,000 γ 耐性あるいは 10,000 γ 耐性の菌は得られなかった。

また最初に 10 γ を作用せしめた原菌株の集落からも約 1 週後にはその中のごく少数の菌体から、再発育がみられた。このような菌は 10 γ に耐性となっていた。しかしながらこのような菌は 100 γ では変化を受けるのみで、それ以上耐性の上昇を示すことは観察されなかった。

(b) 鳥京株

鳥京株 I NH 100 γ 耐性菌

上述 A-1 株と同様に感性原菌株と比較して、その形態、染色性等に大きな変化はみられず、また発育の様相も変らなかつた。この 100 γ 耐性菌に 1,000 γ を作用せしめたときには限界濃度の形態変化はみられたが、明らかな再発育は認められなかつた。また 10,000 γ を作用せしめた場合には原菌株におけると同様に高濃度の変化がみられた。

鳥京株の I NH 耐性化

原菌株においては 10 γ で限界濃度の変化がみられ、膨大した形態が他菌株におけると同様に多数に形成された。このような形態の一部のものから 2~3 日後に再発育が起つた。このことは SM の場合の 10 日内外を要したのに比して明らかに短かい日数であつた。再発育によつてできた集落は再び 10 γ に接触せしめてももはや変化せず発育を続けた。しかしこのような菌は 100 γ に移したときには変化を起した。このとき生残した一部少数の菌体は数日後に再び再発育を始めた。このような再発育した菌体は今一度 100 γ に接触せしめても影響を受けず発育を続けた点から 100 γ に耐性であることは明らかであつた。さらにこの 100 γ 耐性菌は 1,000 γ では限界濃度による原菌株の変化と同様の形態変化を起したが、再発育はみられず、上記以上に耐性を上昇せしめることは不可能であつた。

(c) H₃₇Rv 株

H₃₇Rv 株 I NH 100 γ 耐性菌 (図 5)

型のごとく数回継代して得た I NH 100 γ 耐性菌を用いて下記のごとく検討した。その発育、形態ともに感性菌のそれと差異を認めがたく、1,000 γ を作用せしめたときには限界濃度の変化がみられたが、再発育は観察しえなかつた。10,000 γ に対しては高濃度の変化すなわち SM 類似の変化が起つた (図 6)。

H₃₇Rv 株の I NH 耐性化

原菌株に 0.1 γ を作用せしめると他菌型と同様に一部の菌体に膨大した形態が形成せられ、このような形態から数日後に再発育が起つた。このような再発育は SM の場合に約 10 日を要したのに比してより速やかであつた。再発育した集落を 0.1 γ に再び接触せしめてももはや変化せず、発育を続け 0.1 γ には耐性となつていた。しかしながら最初に 1 γ を作用せしめた集落でも、そのごく少数の菌体から再発育が 10~14 日ごろに起るのが観察された。しかし人型菌においてはさらに高濃度に対して耐性化する模様を観察することは困難であつた。

III. 薬剤作用条件による耐性菌における変化の差異および薬剤作用後の生残菌について

スメグマ菌および A-1 株の SM 耐性菌、および A-1 株の I NH 耐性菌 (いずれも上記の菌株) について検討した。これら上記各耐性菌株はいずれもその作用を受ける薬剤濃度が原菌株と異なるが、それぞれの耐性度以上の濃度が作用した場合には変化する。ただし一般に発育が緩やかであるためか、形態変化の推移はやや緩徐であるものごとくであつた。耐性菌においてもまた集落中配列の基部には薬剤の作用によつて変化を起さない菌体が観察され、成熟した集落では変化を起さない菌体が多数にみられることも感性菌の場合と同様であつた。さらに氷室に置いて休止状態にした場合あるいは熱によつて死滅せしめた場合にはやはり薬剤の作用による変化が起らなかつたこと、さらにその耐性度以上の薬剤濃度の作用によつて変化した集落から薬剤を除いた場合、再発育してくる模様もまた感性菌の場合とほぼ同様であつた (図 8)。

上記の検討は、耐性菌は変化を起すに要する薬剤濃度がただ上昇したことを示すにすぎず、かつ変化を起す濃度における耐性菌の態度は感性原菌株と大差ないことを示した。

IV. SM 耐性菌に対する I NH の作用および I NH 耐性菌に対する SM の作用

第 1 の薬剤に耐性となつた菌株が第 2 の薬剤に遭遇したときの態度が感性の原菌株が第 2 の薬剤に遭遇したときのそれと異なるか否かを検討した。A-1 株の SM 10,000 γ 耐性のものおよび I NH 100 γ 耐性のものに対して、前者には I NH を、後者には SM を、種々の濃度に作用せしめて、そのさいの変化を観察した。

これら SM 耐性および I NH 耐性の両菌株はいずれもまた耐性をもたない薬剤に遭遇した場合は感性原菌株とほぼ同様の变化、態度を示した。

総括ならびに考案

薬剤耐性の機構に関しては、代謝過程の変化による耐性化⁹⁾、菌あるいはその代謝産物による薬剤の不活性化¹⁰⁾、あるいは薬剤の菌への吸着透過の減少¹¹⁾等の

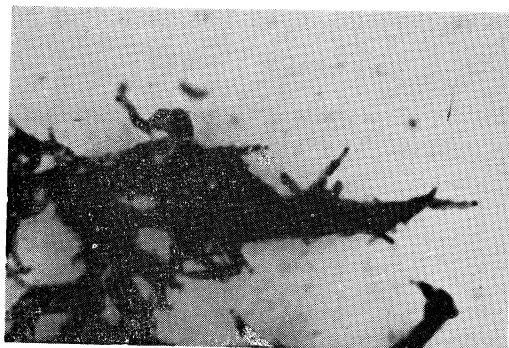


図1 H₃₇Rv SM 100γ 耐性株. 発育初期集落, 対照, 原菌株と比較して全般的に顆粒状に染色される傾向を示す Z-N.

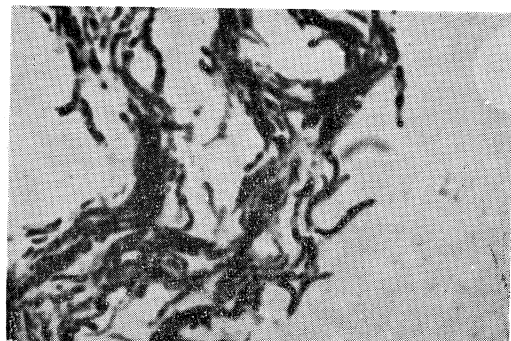


図2 H₃₇Rv SM 100γ 耐性株. SM 1,000γ 作用4日後, 一部膨大した形態の形成あり, 原菌株の限界濃度 (1γ) におけると同様な変化

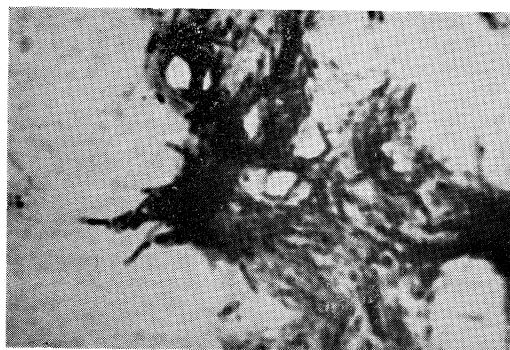


図3 H₃₇Rv SM 100γ 耐性株. SM 1,000γ作用11日後, 図2の変化ののち一部から再発育が起つている (明瞭な菌体が再発育によるもの)



図4 H₃₇Rv SM 100γ 耐性株. SM 10,000γ 作用5日後, 原菌株の阻止濃度におけると同様な変化



図5 H₃₇Rv INH 100γ耐性株. INH 100γ含有培養基に発育4日目, INH非含有培養基における発育初期集落も同様な像, 原菌株と大差はない

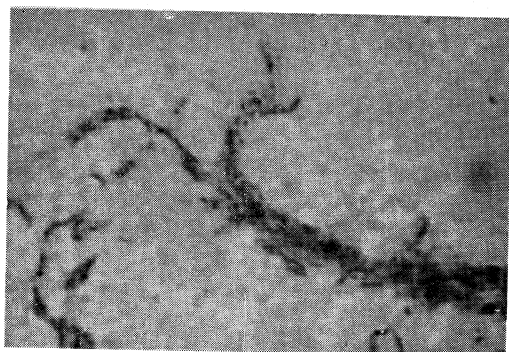


図6 H₃₇Rv INH 100γ 耐性株. INH 10,000γ 作用4日後, 原菌株の高濃度 (10,000γ) におけると同様な変化

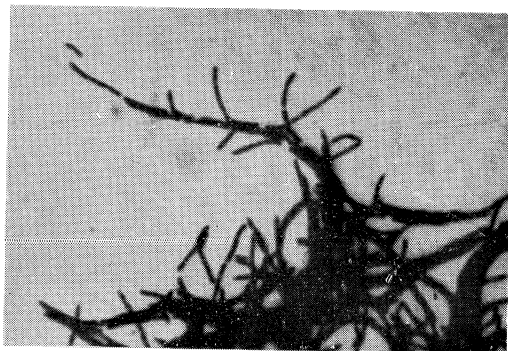


図7 A-1株 INH 100γ 耐性株. 発育初期集落, 対照, 原菌株と大差を認めないが一般に極先端の菌体まで抗酸性を示していることが多い

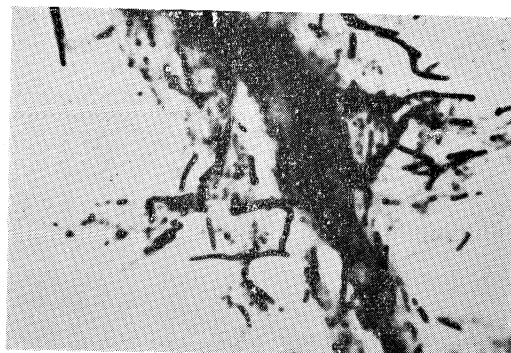


図8 A-1株 INH 100γ 耐性株. INH 10,000γ 作用4日後, INHを除去しさらに培養2日後, 原菌株の高濃度 (10,000γ) におけると同様な変化を示す菌体中の一部のものから生残菌の再発育がみられる (明瞭な菌体が再発育によるもの)