

結核菌の2~3者ないし2~3重耐性に関する 臨床的ならびに実験的研究

(第 2 報)

知 久 祝 康

東京大学伝染病研究所臨床研究部 (部長 北本 治教授)

受付 昭和 35 年 11 月 22 日

緒 言

私は前報において 2~3 者耐性菌ないし 2~3 重耐性菌の問題を検討するにさいしては、この両者を区別して取扱うことが妥当であること、最近 2~3 者ないし 2~3 重耐性菌を喀出する患者が非常に多くなっていること、2~3 者耐性を示す株に対する併用効果が *in vitro* で認められる場合があり、これはその菌株中に占める種々の耐性度の菌の population の側からある程度の説明が可能であること、薬剤併用の培地を用意して総合耐性を検索すると以後の治療の参考となるがその濃度、組合せに関してはなお検討を要することについて述べた。今回は総合耐性検査の結果 2~3 者ないし 2~3 重耐性を示した患者が以後の化学療法にいか反応するかを検討した。すなわち *in vitro* と *in vivo* の成績の関連を求め、さらに総合耐性培地の薬剤濃度と組合せをいかにすれば臨床とより密接な相関が得られるかを求めようとした。なお 2~3 重耐性菌を喀出するようになった患者の病型についても観察した。それらの結果について以下報告する。

I 2~3 者ないし 2~3 重耐性例とその臨床経過

〔調査方法〕

本院入院患者ならびに外来患者の喀痰中結核菌陽性者に対して、前述の総合耐性培地を用いて耐性検査を行い、可及的その結果に基づいた化学療法を施行し経過を観察した。このさいとくに試験管内における併用効果の有無と臨床効果の有無の相関を求めることとした。

観察期間は培養後 1 カ月、3 カ月後とし、学研肺結核病状経過判定規準¹⁾、ならびに学研肺結核病型分類¹⁾に従って塗抹、培養、胸部 X 線像、体温、体重、血沈、咳嗽、喀痰につき総合判定を行った。

〔成績〕

この方法により経過を観察した 14 例につき以下症例別に検討を加える (図表 1)。

(A) 2~3 者耐性であるが 2~3 重耐性を示さぬ場合にこの組合せによる化学療法を施行した例。すなわち試験管内で併用効果の認められた例。

No. 1 [] ♀ 48 才 C₂KzPlv

喀痰中結核菌はガフキー 1 号、耐性検査の結果は SM 10 γ /cc (S), PAS 10 γ /cc (P), INH 5 γ /cc (H₅) に完全耐性を示し、さらに SM 10 γ /cc + PAS 10 γ /cc (以下 SP と略) に完全 2 重, SM 10 γ /cc + INH 5 γ /cc (以下 SH₅ と略) に完全 2 重, PAS 10 γ /cc + INH 5 γ /cc (以下 PH₅ と略) に不完全 2 重耐性を示しているが、SM 10 γ /cc + PAS 10 γ /cc + INH 5 γ /cc (以下 SPH₅ と略) では集落をみず 3 重耐性でない。すなわち *in vitro* では 3 種の薬剤の併用効果があるかのごとく現われている。これに対し SM 週 2 回, PAS 毎日 10 g, IHMS 0.7 g, 週 2 回で化学療法を施行したが、1 カ月後、3 カ月後の判定は IV (不変) であった。

No. 2 [] ♂ 67 才 F

SM 10 γ /cc, INH 5 γ /cc に完全耐性, SH₅ の培地上には明瞭な集落発生をみない (±)。この例では胃腸障害のため PAS の服用不能で IHMS 0.8 g 週 2 回, SM 週 2 回で治療を開始した。約 1 カ月後より 37°~38°C の弛張熱が継続した。判定は IV (不変)。この例では SH₅ で前述のごとくほとんど感受性と考えられる値を示すが SM 10 γ /cc + INH 1 γ /cc (以下 SH₁ と略) では 1+, SM 1 γ /cc + INH 1 γ /cc (以下 S₁H₁ と略) では Ⅲ 対照と全く同程度に発育した。すなわち喀痰中結核菌のほとんど大部分が S₁H₁ 程度の 2 重耐性菌から構成されていることが察せられる。

No. 3 [] ♂ 26 才 C₂KzPlv

本例は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc に完全耐性, INH 5 γ /cc に不完全耐性である。ただし対照培地が斜面全体に融合せる集落発生をみるのに、INH 5 γ /cc 培地上には集落数 10 コで population からいつて INH 5 γ /cc 耐性菌はきわめて少数と考えられる。総合耐性培地では SP 完全 2 重, SH₅ 集落 17 コを示しているが PH₅, SPH₅ では (-) である。

化学療法は初期に PAS 毎日 10 g, IHMS 1.0 g 週 2 回の併用, その後 1 カ月半に SM 週 2 回を加え 3 者併用を行った。1 カ月後において体重 (2), 血沈

(2)を示す、また3カ月後体重(2)、咳嗽(2)、血沈(2)で判定はIV(不変)であつた。ほとんど同時期に行つた低濃度の総合耐性培地を含む検索では、SM 1 γ /cc + PAS 1 γ /cc + INH 1 γ /cc (以下 S₁P₁H₁ と略)の3重耐性菌はこの培地上150でありこの低3重耐性菌が集団構成の50%をこえていた。

No. 4 [] ♀ 24才 C₂Kb₂Plv

耐性度は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc に完全耐性 INH 5 γ /cc に不完全耐性を示し、SP 上には対照と同程度の菌集落をみるも、SH₅, PH₅, SPH₅ 培地上には菌集落はない。これに対して PAS 10 g 毎日, IHMS 0.8 g 週2回の治療では図表に示すごとく1カ月後, 3カ月後IV(不変)であつた。

No. 5 [] ♀ 29才 C₃KzPlv

PAS 10 γ /cc 不完全, SM 10 γ /cc および INH 5 γ /cc に完全耐性を示すも、PH₅ には集落なくこの2重耐性はないと推測しうる。化学療法は PAS 10 g 毎日と INHG 1.5 g 毎日, IHMS の吸入を毎日行つた。判定IV(不変)。

No. 6 [] ♂ 45才 C₂KcPls

SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc の3者に完全耐性を示すも、SPH₅ には集落の発生はない。しかし S₁P₁H₁ および S₁₀P₁H₁ の培地上には対照培地とほとんど同程度の集落の発生をみている。したがつて SPH₅ の3重耐性菌は存在しないが、S₁P₁H₁ の耐性菌は存在するわけである。これにSM週2回, PAS 10 g 毎日, IHMS 0.4 g 週2回の3者併用を行い、経過中昭和32年5月20日に左成形術を施行したが化学療法に対しての病状は1~3カ月ともにIV(不変)であつた。

No. 7 [] ♂ 27才 C₂KzPlv

本症例は SM 10 γ /cc 不完全, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc 完全耐性であるが、SPH₅ 培地では集落(-)。化学療法は昭和32年5月中旬に事故退院するまでは、SM, PAS, INH の3者併用、その後自宅で PAS 10 g, INH 週2回を服用し、1カ月後の判定はIV(不変)、3カ月後塗抹、培養2回連続陰性を示したが胸部 X 線像、臨床症状では不変で総合判定はIVであつた。

No. 8 [] ♀ 44才 C₂Kz

耐性度は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc に完全耐性を示すも、INH 5 γ /cc には1コの集落しかみなかつた。また2~3重耐性では SP で完全2重を示す。また PH₁ で1コの集落があるが他の総合耐性培地には集落の発生がない。この例に対する化学療法は3者併用(IHMS 0.5 g 毎日) + PZA 2.0 g 毎日必ずしも当該の治療といえぬかもしれないが1カ月後, 3カ月後ではIVであつた。

No. 9 [] ♂ 55才 C₃KzPlv

SM 10 γ /cc に完全耐性, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc に不完全耐性を示している。2~3重耐性の面では、SP 集落(-)で SP 2重耐性菌の存在は示していないが、S₁₀H₁, S₁₀H₅ では100コ以下の集落数を示し、P₁₀H₁ でも100コ以下の集落がある。しかし PH₅ では(-)。すなわち P₁₀H₁ の2重耐性菌は存在するが、INH が5 γ /cc となると2重耐性菌は存在しない。3重耐性の面では S₁P₁H₁ で集落200コまでを示しているが、S₁₀P₁H₁, SPH₁, SPH₅ では(-)である。したがつて S₁₀P₁H₁~SPH₅ の3重耐性菌はなく、3者に対する併用効果を示すものであつた。これに対する化学療法は SM 週2回, IHMS 1.0 g 週2回, PAS 毎日10 g の化学療法を行い、喀痰数の減少と、右側浸潤巣の軽度の改善を1カ月後に認めしたが3カ月後ではとくに変化が認められなかつた。判定IV(不変)。

No. 10 [] ♂ 57才 F

本症例は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc に対しそれぞれ完全耐性を示すも、3重耐性菌は SPH₅ はもとより、S₁P₁H₁ にも集落の発生をみしておらず、したがつて併用効果も in vitro のみならず、臨床的にも示されると期待した。これに対して SM 週2回, PAS 毎日10 g, IHMS 0.6 g 週2回で治療を開始したが3カ月後は図表に示すごとくむしろ悪化であつた。

他の例では SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc のレベルにおける2~3重耐性菌が存在しなくとも、SM 1 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 1 γ /cc のレベルでは2~3重耐性を示したものが多かつた。しかし本例のごとく低3重耐性菌の存在を示さないにもかかわらず、臨床的にむしろ悪化であつたことは、総合耐性の耐性度に関して1つの問題を示していると思われる。

(B) 2~3重耐性を示した例に以後当該の化学療法を継続した例。in vitro で併用効果の示されなかつた場合

No. 11 [] ♂ 36才 F

本症例は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc 完全耐性, INH 5 γ /cc に不完全耐性を示していた。また SP, SH₅ 上には対照と同程度に、PH₅ 24コの集落を、SPH₅ には対照と同程度に集落発生をみた。すなわち PH₅ で併用効果が認められるも、SPH₅ では認められない。これに対して PAS 10 g 毎日服用と IHMS 週2回 1.0 g 服用ならびに IHMS の吸入を毎日行つて経過をみると、図表の示すごとく咳嗽、喀痰の増加を示して判定はV(悪化)であつた。

No. 12 [] ♀ 41才 C₁Ky₁Th

図表 2 2重耐性と病型

No.	症 例	耐 性 度	病 型	No.	症 例	耐 性 度	病 型
1	■	SP+(67)SH ₅ +(1)	O Kb ₂ Pls	18	■	SH ₅ +	C ₂ Kc
2	■	SP # PH ₅ + SH ₅ #	C ₂ Kz Plv	19	■	SH ₅ +(2)	C ₂ KcT ₁
3	■	SP# SH ₅ #	C ₂ Kx ₃ Th	20	■	SP+	C ₂ Kc
4	■	SH ₅ ±	F	21	■	PH ₅ +(2)	C ₂ Kz
5	■	SP## SH ₅ +(13)	C Ky ₂ Pls	22	■	SP+	C ₂ Kx ₃
6	■	SP+	F	23	■	SH ₅ +PH ₅ +	C ₂ Kz
7	■	SP#	F	24	■	SP+	C ₂ Kz Pls
8	■	SH ₅ +(50)	F	25	■	SP##PH ₁ ##	C ₂ Kz
9	■	SP+ PH ₅ ## SH ₅ ##	C ₁ Kb ₁ Plv Th	26	■	SP#	C ₂ Kb ₂ T ₁
10	■	SP#	O Ky ₂ Pp	27	■	PH ₅ #	C ₂ Kc
11	■	SP+	C ₁ Kb ₂ Plv	28	■	SH ₁ # PH ₁ # SH ₅ #	F
12	■	SP+	F	29	■	PH ₅ +(19)	A ₁ Ka ₁
13	■	SP+ SH ₅ +	C ₃ Kz Plv	30	■	SH ₁ ## SH ₅ #	F
14	■	SP+	C ₁ Kz	31	■	SP+(3)	C ₁ Ky ₂
15	■	SP+ SH ₅ +	F	32	■	SP+ (9)	B ₂ Kc Plv
16	■	SP #	C ₂ Kz Plv	33	■	SH ₅ +(5)	B ₁ Kc
17	■	SP#	F	34	■	SH ₅ + PH ₁ + SH ₁ +(30)	C ₃ Kz Plv

図表 3 3重耐性と病型

No.	症 例	耐 性 度	病 型	2 重 耐 性 例		3 重 耐 性 例	
				基 本 型	空 洞	基 本 型	空 洞
1	■	SPH ₁ #	C ₂ Kx ₃ Th	A 1	Ka 1	A 0	Ka 0
2	■	SPH ₅ +	F	B 2	Kb 4	B 0	Kb 0
3	■	SPH ₅ ##	F	C 20	Kc 6	C 5	Kc 0
4	■	SPH ₅ #	F	D 0	Kd 0	D 0	Kd 0
5	■	SPH ₅ +	C ₂ Kz Plv	E 0	Kx 2	E 0	Kx 1
6	■	SPH ₅ +	C ₂ Ky ₁ Th	F 9	Ky 3	F 6	Ky 3
7	■	SPH ₅ ##	F	O 2	Kz 9	O 0	Kz 1
8	■	SPH ₁ ## SPH ₅ +	F				
9	■	SPH ₁ #	F				
10	■	SPH ₅ +(19)	C ₂ Ky ₂				
11	■	SPH ₁ # S ^f H ₅ #	C ₁ Ky ₁				

S : SM 10 γ/cc, H₁ : INH 1 γ/cc
 P : PA 3 10 γ/cc, H₅ : INH 5 γ/cc

とも多く 54.5 %, C (線維乾酪型) が 45.5 % であつた。

空洞では 硬化壁空洞のみで, 非硬化壁空洞は 1 例もなかつた。

一般に耐性は肺においても、腎においても、空洞で発生および上昇しやすいといわれるが私の症例でも、2~3重耐性を示すすべてが空洞をもっており、2重耐性は非硬化壁空洞例にも認められるが、3重耐性はすべて硬化壁空洞例にのみみとめられた。

また硬化壁空洞でも非硬化壁空洞でもともに多房空洞を示す例が多かった。すなわち化学療法に対してとくに抵抗する多房空洞において、2~3重耐性が進展することを示しており、また3重耐性例の空洞はすべて硬化壁空洞であったことは注目に値する。事実これらの全例が(2重耐性A型を除く)2年以上の化学療法を継続中であった。

総括および考案

1) 総合耐性培地を使用して得られた成績と実際の臨床効果の関係を求めることは総合耐性における耐性度の検討上必要である。もちろんある時期において、耐性検査を受けた喀痰中結核菌の性状がその患者の全病巣の結核菌を代表しうるものともいいかねるし、また生体内においてはきわめて多岐にわたる host-parasite relationship が存在していて、他の種々なる因子も影響するから、これらの点を度外視するのは危険である。私はこのさい学研肺結核病型分類を使用し、経過判定は学研肺結核病状経過判定規準に従い、耐性検査後1ヵ月および3ヵ月とした。またこのさいに化学療法が菌を目標とする以上、菌の消長がもつとも重視されることはいうまでもない。

総合耐性培地上2~3者耐性を示すが2~3重耐性を示さない例、すなわち in vitro で併用効果のみとめられるものに当該の薬剤組合せによる化学療法を施行した結果では No. 1 ~ No. 9 は3ヵ月後IV(不変)であり No. 10 は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc にそれぞれ耐性を示しながら S₁P₁H₁ の総合耐性培地に菌集落をみなかつた。それにもかかわらず臨床的には効果がみとめられなかつた。

また No. 11 ~ No. 14 のごとく2~3重耐性例に当該の治療を行つてみると1例悪化、3例不変であつた。したがつて SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc のレベル以上に耐性のごとく現われ、これらの組合せ培地には集落の発生をみていない場合にこれらの薬剤組合せの治療が行われても、治療効果はないかあるいは少なくとも証明しうる程度の差を認めにくいと考えられる。

ついで2~3重耐性の耐性度を検討してみると、No. 2 は S₁H₁ が対照と同じく、S H₁ が1+であつた。No. 3 では S₁P₁H₁ の耐性菌が対照と比較して大体3/5であつた。No. 6 では S₁₀P₁H₁, S₁P₁H₁ が対照と同程度に増殖している。No. 9 は S₁₀P₁H₁ で

(-) であるが、S₁P₁H₁ が対照と2段階の差を示しながらも100~200 μ までの増殖を示している。これらの点から考えると、SM 1 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 1 γ /cc の耐性度での2~3重耐性菌が存在するとき当該の化学療法は臨床的にその効果を期待できないと思われる。

図表4 化学療法無効例における2~3重耐性度

	対 照	S ₁ P ₁ H ₁	S ₁₀ P ₁ H ₁	S ₁₀ P ₁₀ H ₅
1	≡	≡	≡	-
2	≡	≡	≡	-
3	≡(250)	≡(150)	≡(120)	-
4	≡	≡	+	-
5	≡	≡	≡	-
6	≡	≡	-	-
7	≡	≡	≡	≡
8	≡	≡	≡	≡
症例	対 照	S ₁ H ₁	S ₁₀ H ₁	S ₁₀ H ₅
9	≡	≡	≡	-
症例	対 照	S ₁ P ₁	S ₁₀ P ₁	S ₁₀ P ₁₀
10	+(100)	+(13)	-	-

他の例も加えて表示したのが図表4でありここでは全例 S₁P₁H₁ のレベルの低3重耐性菌が population の50%以上を占めていることが推測できる。

これに関連して当教室小林²⁾が slide cell culture を利用し、前記した単個菌分離培養を行つて得られた比較的純粋な低3重耐性菌よりなると思われる株、すなわち SM, PAS, INH におのおの1 γ /cc の主動耐性を有する01株を使用して、これに2剤もしくは3剤投与した場合の全血の阻止効果の時間的経過をしらべた成績では、薬剤の血中濃度からみると、1 γ /cc 程度の耐性度のもので十分阻止してよいはずであるが、感受性菌の場合と較べると明らかに弱いという成績であり、また小野³⁾が細胞内結核菌に対する阻止効果は INH > SM > PAS の順で、SM, PAS ことに PAS ではユーマンス培地の場合よりも阻止効果が非常に弱いという成績を報告している。これらの in vitro の成績と照らしあわせると、2~3重耐性菌が、たとえそれが S₁P₁H₁ のごとき耐性度の低いものであつても数多く出現してきた場合は以後の化学療法の警戒を要すべき、また場合によつては変換すべき時期を示すとも考えられる。

2) 私の症例で2~3重耐性を総合耐性検査で示したものの全例が空洞性の病変をもち、2重耐性例では基本型では C がもつとも多く、次に F が多かつた。空洞では Kz がもつとも多いが非硬化壁空洞例も認めた。3重耐性例では基本型は F と C が多いが、非硬化壁空洞

例には認められず、硬化壁空洞例にのみ認められた。すなわち 2~3 重耐性例はそのほとんどが空洞性肺病巣をもち、とくに硬化壁空洞の多いことがわかった。

すなわち空洞内で菌の増殖の旺盛なことによって mutant の出現が多く、また併用療法の普及の現在 2 種もしくは 3 種またはこれ以上の薬剤による選択が行われ、2~3 重耐性菌の発生を促すものと考えられる。

一方結核性空洞の治療効果について長沢⁴⁾は好転率を非硬化輪状空洞 61%，非硬化多房空洞 26%，空洞化結核腫 62%，硬化輪状空洞の好転率は 33%，硬化巢中の空洞 21%，硬化多房空洞は 9% と述べているが、非硬化壁空洞で治療効果の不完全であったものが、その後さらに化学療法を継続するうちに次々と 2~3 重耐性菌の出現をみるようになり、かつ空洞も硬化性へと変化しさらに好転率の減少をきたすのではないか。

したがって初期の質的、量的に適切なる化学療法の施行が必要であり、さらに化学療法施行中は耐性菌、ことに 2~3 重耐性菌の出現に厳重な注意を払い、臨機応変の処置をとることが望ましいと考える。

結 語

私は前報において薬剤併用の培地を用意して総合耐性を観察することは、臨床上有意義であろうことを述べたが、今回はこの総合耐性培地を用いて得た成績をもとにして 2~3 者ないし 2~3 重耐性の臨床経過および 2~3 重耐性と病型について検討した。

1) 総合耐性培地を利用して、SM 10 γ/cc 、PAS 10 γ/cc 、INH 5 γ/cc もしくは 1 γ/cc の耐性度で *in vitro* で併用効果の示される場合に、当該の化学療法を施行して臨床効果を検索したが効果の認めにくい例が多かった。また *in vitro* で併用効果のなかつた例ではさらに引続き当該の化学療法を施行した場合も悪化および不変のみであった。

このことから SM 1 γ/cc 、PAS 1 γ/cc 、INH

1 γ/cc (または 0.5 γ/cc) 程度の総合耐性培地で検討する必要があるのではないかと示唆を受けるとともに、以上の諸症例がすでに化学療法そのものに応じにくくなっていることも考える必要があつた。

2) SM, PAS, INH 各 1 γ/cc 程度の 2~3 重耐性菌が数多くみられるようになれば、臨床的にはすでに警戒を要するのではないと思われる。

3) 2~3 重耐性を示す症例の病型は基本型では C (線維乾酪型) と F (重症空洞型) が大部分で、空洞像からみると 2 重耐性では非硬化壁空洞をも認められるが、3 重耐性を示すものはほとんどすべて硬化壁空洞を有し、またことに化学療法に抵抗する多房空洞が多かつた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を戴き、また今回御校閲を賜わつた恩師北本治教授に衷心より感謝致します。

文 献

- 1) 堂野前維摩郷他：日本臨牀結核，17：311，昭33.
- 2) 小林和夫：結核，34：73，昭34.
- 3) 小野みどり：呼吸器診療，13：691，昭33.
- 4) 長沢潤：第33回結核病学会総会シンポジウム.
- 5) 北本治：結核，32 (増刊号)：51，昭32.
- 6) 北本治：結核研究の進歩，-22，59，昭33.
- 7) 北本治：結核長期化学療法，医学書院.
- 8) 福原徳光：臨床病理，4：17，昭31.
- 9) 吉田文香他：呼吸器診療，13：623，昭33.
- 10) 小酒井望他：結核研究の進歩，-22，104，昭33.
- 11) 小酒井望：細菌の薬剤耐性，医学書院，昭30.
- 12) Long, E.R.: The Chemistry and Chemotherapy of Tuberculosis, The Williams & Willkins Co., 1958.