

肺結核患者における Kanamycin 耐性結核菌発現の臨床的研究

東村道雄・安保孝・勝沼六郎

国立療養所大府荘

受付 昭和34年3月14日

梅沢ら¹⁾により発見された Kanamycin (KM) が肺結核にも奏功することは堂野前ら²⁾により報告され、すでに KM の使用は実用的段階に達した。しかしながら KM 耐性菌発現の臨床像についてはまだ報告がなく、詳細が知られていない。本報はこの問題について研究した結果を報告する。

(注：本論文執筆直後に入手した Am. Rev. Tuberc., 1959年1月号によれば、Wright ら³⁾は KM 耐性が比較的早期(2~4カ月)に発現することを報告しているが、耐性発現の細菌学的検討はまだ不十分であるし、また耐性菌発現の臨床的意義についても詳細を欠いている。)

耐性検査法とくに Kanamycin 耐性検査法

KM の抗菌力が卵黄により減弱することが報告され⁴⁾、厚生省結核療法研究協議会(療研)の KM 耐性検査も Kirchner 培地を用いる間接法が指示されている。しかしながら間接法が臨床家にとって不満足な方法であることは当然であつて、小川(辰次)ら⁵⁾および東村⁶⁾はおのおの別個に直接法による KM 耐性検査法を発表した。小川はやはり Kirchner 変法培地を用いて直接法を行うものであり、東村は 1% 小川培地による KM 耐性検査成績の動揺が接種菌数の動揺によることを指摘し、接種菌数を actual count 可能な小菌数に揃えて直接法を行うものである。したがつて小川らの方法では喀痰の稀釈を行う面倒があり、東村の方法では喀痰の稀釈を行う面倒があり、いずれも一長一短は免れがたい。ここでは東村の方法を用いたので若干説明を追加しておく。われわれが 1% 小川培地を全耐性検査に用い、actual count 可能な接種菌数を使用して耐性検査を行うのは次の理由による。

(1) 全耐性検査を同一培地で行う。

3% 小川培地では Tibione (4-Acetylaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone) および KM の耐性検査に都合が悪い。KM のごとき有機塩基の抗菌作用はアルカリ側で強い。

(2) 耐性検査には接種菌量を一定にすることが必要である。

前に著者ら⁷⁾が報告したごとく、INAH 以外の抗結核剤の作用形式は低濃度では発育遅延的である。そのた

め「偽耐性」の現象を生じ、接種菌量により成績が動揺する。また被検結核菌集団の population 構成が不均一の場合には (INAH および P A S の場合に不均一が著明)、耐性度の動揺が多いことも東村ら⁸⁾により報告されている。また観察までの培養日数を一定にすることももちろん必要である^{6) 7)}。上述のごとく、接種菌量による耐性度の動揺は全抗結核剤で起りうる。KM に限つたことではなく、ただ KM の場合比較的著明であるだけである。したがつて、少なくとも研究的目的で行う臨床的耐性検査では、すべて接種菌量を統一することが望ましい。

耐性検査に用いる接種菌量を一定化するとき、大菌量を用うべきか、あるいは小菌量を用うべきかであるが、これはもちろん小菌量を使用すべきである。たとえば 10^6 生菌単位のごとき大菌量接種では、被検 population の 99.8% までが INAH 0.1% 耐性菌で占められ、わずか 0.2% が 5% 耐性菌である場合、5% 培地にも全面的発育が起つてあたかも耐性度 5% という結果になりうる。この場合、わずか 0.2% の 5% 耐性菌が活動するがゆえに化学療法の効果が著減するとは考えがたく、99.8% の 0.1% 耐性菌が活動するためと考えるべきであろう。なぜなら、これら INAH 0.1% 耐性菌は INAH 投与中にもかかわらず、かくも多数に繁殖しうるがゆえに喀痰中に排泄されると考えられるからである。(なお当然ながら血中ないし病巣中の INAH 濃度が(たとえば) 5% に達するから、試験管内での INAH 5% が耐性の限界と考えるべきではない。この両者の作用力は別個のものとするべきである。)

上述のごとき 99.8% の INAH 0.1% 耐性菌と 0.2% の INAH 5% 耐性菌とから成る population が存する場合、各培地あたり 100 生菌単位を接種して耐性検査を行った場合には、INAH 0.1% 培地には約 100 の集落となるが、INAH 5% 培地に集落を生じる確率は 2/10 であつて、大抵の場合集落は認められないであろう。このように小菌量を接種して、集落を認める最高薬剤濃度を採るときには population の大部分を占める菌の耐性度を示すことができる。このように population の大部分を占める菌の耐性度をもつて耐性度を示すことが、より合理的な方法と考えられる。もちろん population 構成そのものをもつて示すことは理想的方

法ではあるが、得た結果を簡単に示しがたい欠点がある。上述のごとき actual count 可能の小菌量接種で耐性度を表現しようとするときには、自然と population 構成も明らかとなるのであるが耐性度の表現を population の大部分を占める菌の耐性度で示した方が記載に簡明である。

以上のごとく、耐性検査には一定の小菌量接種を用いることがよいと考えられるので、実際的には次の方法を採用した。接種菌量を個々の viable units からの集落形成の観察が可能な範囲とし、培地あたり 20~100 (できれば 50 前後)、やむなくば 10~150 生菌単位を含む接種菌量 (薬剤なしの対照培地に 20~100 コの分離集落を生じる接種菌量) を用いたとき、集落形成の認められる最高濃度をもって耐性度を表わした。このような条件は次の方法によつて得られる。

耐性検査方法

咳痰は 1 日痰 (24 時間痰) を用い⁹⁾、集痰中は薬剤投与を中止して、喀痰液に等量の 5% KOH を加えて 15~20 分均等化する (駒込ピペットによるパンピング)。これを生理食塩水で稀釈し、100 倍と 1,000 倍稀釈液を作る。接種には、原液、100 倍および 1,000 倍稀釈液の 3 種を用い、渦巻白金耳¹⁰⁾ で等量 (0.02 ml) ずつ各培地に接種する。接種後ただちにゴム栓を施し、37°C 6 週後に判定を行つた。判定には、対照培地の集落数が 50 コにもつとも近い値の系列をとり、集落形成を示す最高薬剤濃度で耐性度を表わした。この方法を actual count 法と称することにする¹¹⁾。本研究では 3 系列 (3 種の菌液) を用いたので培養陽性なる限り全例に actual count 法が成功した。なお培地は 1% 小川培地を用い、中試験管 (170×17~18 mm) に 8 ml ずつ分注した。

本研究に使用した薬剤濃度は次のごとくで、薬剤濃度は添加量をそのまま示した。

対照培地 (2~3 本)

SM 培地: 20 γ, 200 γ, 2,000 γ (*1)

INAH 培地: 0.1 γ, 1 γ, 10 γ

PAS 培地: 1 γ, 10 γ, 100 γ

KM 培地: 10 γ, 20 γ, 50 γ, 100 γ (*2)

VM 培地: 10 γ, 20 γ, 100 γ (*3)

以上を 1 系列とし、原液用、100 倍稀釈液用、1,000 倍稀釈液用に 3 系列。

(*1: DHSM 量は添加量のまま。したがつて慣用表示法では 10 γ, 100 γ, 1,000 γ となる。)

(*2: 本研究の結果、実用的には 0 γ, 100 γ, 1,000 γ の 3 段階を用いる方がよいことが分つた。)

(*3: 本研究の結果、感性菌でも 20 γ に生育するので 0 γ, 50 γ, 100 γ の 3 段階とした方がよいと考えられた。)

使用薬剤は Dihydrostreptomycin sulfate (明治), INAH (塩野義), PAS-Na (塩野義), Kanamycin Sulfate (明治), Viomycin sulfate (Parke & Davis) である。検査は 2 週ごとまたはそれ以上行い、4~8 カ月つづけた。また 1 日排出結核菌生菌数をも算定した。算定式は次式による。

$$(\text{対照培地の集落数}) \times (\text{稀釈度}) \times 50 \times (\text{1日喀痰量}) \times 2$$

(50 倍は培地あたり接種量が 0.02 ml であるため。2 倍は喀痰に等量の 5% KOH を加えたため。)

患者および薬剤投与方法

患者は国立療養所大府荘入院中の常時排菌患者で過去にすでに SM, PAS, INAH の投与を受けたものである。

薬剤投与は常に耐性薬剤である SM, PAS, INAH の 3 者をも併用し、これに KM と Cycloserine (CS) を加えた 5 者併用、またはさらに Viomycin (VM) を加えた 6 者併用とした。使用薬剤および投与術式は次の通りである。

(1) 複合ストレプトマイシン (明治), 1 日 1 g, 1 週 2 日

(2) INAH (塩野義), 1 日 0.3 g, 毎日

(3) PAS-Ca (塩野義), 1 日 8 g, 毎日

(4) 硫酸カナマイシン (明治), 1 日 1 g, 1 週 2 日または 3 日

(5) 硫酸バイオマイシン (Parke & Davis), 1 日 1 g, 1 週 2 日

(6) サイクロロリン (Lilly), 1 日 0.5 g, 1 週 2 日または 3 日

SM, KM, VM, CS の投与日は同日とし、同時に投与した。INAH の投与は常に 1 日 0.3 g の毎日法である。

成績ならびに考察

1. Kanamycin 未使用患者咳痰中結核菌の Kanamycin 耐性度

11 例の KM 未使用患者について上述の検査方法で測定した KM 耐性度は、表 1 に示すごとく、すべて 20 γ 以下であつて、KM 50 γ 耐性度を示した例は見出されなかつた。したがつて細菌学的には、KM 50 γ 培地に発育可能な結核菌は KM 耐性菌と考えてよい。この細菌学的立場からみた KM 耐性菌が臨床的にも KM 耐性菌とみなしうるか否かを次に観察する。

2. 臨床例

1) KM・CS・VM・SM・PAS・INAH 6 者併用例 [症例 1] ■■■ (■■■■■), 女, 1900 年生 (表 2) 昭和 23 年発病, 左肺巨大空洞, 病型 F。

表 1 Kanamycin 未使用患者の喀痰中結核菌の Kanamycin 耐性度*

症 例	Small Inoculaが 発育可能な最高濃度	検査に使用した 接 種 菌 量
1. ■■■	10 $\mu\text{g/ml}$	49 生菌単位
2. ■■■	20	50
3. ■■■	10	49
4. ■■■	10	81
5. ■■■	10	14
6. ■■■	10	50
7. ■■■	10	83
8. ■■■	20	45
9. ■■■	10	100
10. ■■■	10	60
11. ■■■	10	20

* 東村の方法 (医学と生物学, 49: 67-90, 1958) によって検査した。使用した Kanamycin 濃度は 0, 10, 20, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ の 5 段階 判定 6 週後

約3カ年にわたり SM・PAS 併用, INAH・PAS 併用, SM・INAH・Sulfisoxazole (S Z) 併用, SM・INAH 併用を受けた。治療直前 SM 2,000 γ , PAS 10 γ , INAH 0.1 γ 耐性 (耐性表示は actual count 法による)。

33年7月1日から6者併用を開始, 急速に喀痰量および1日排菌数が約1/100まで減少し, それまで持続的であつた左肺の水泡音がほとんど消失した。しかし2カ月半後に再び喀痰量が増加し, 3カ月後に KM 100 γ 耐性菌集団 (KM 耐性検査の最高濃度を100 γ としたので100 γ 以上というべきであるが便宜上単に100 γ とよぶことにし, 以下も同じ。) が発現した。なお2カ月で PAS 服用不能となつたので PAS 1日 3g の静注を, KM などの注射日に併用した。2カ月半後 (9月中旬) に VM を中止して5者併用とし, 11月10日に VM 注射を再開し, 6者併用に復したところ, SM・KM・VM の同時注射後, 呼吸促進を訴

表 2

症 例 1. ■■■ 女, 1900 年生 #							
年 月 日	1日排出菌数 (*)	1日 喀痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 ($\mu\text{g/ml}$)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-5-7	5.58×10^5	52ml	25	/	2,000	10	0.1
'58-6-3	5.58×10^5	52	43	/	2,000	10	0.1
'58-7-1	8.40×10^5	39	43	20	2,000	10	0.1
'58-7-17	4.78×10^7	8	12	20	2,000	1	0.1
'58-7-29	5.20×10^6	8	13	20	2,000	10	0.1
'58-8-12	4.80×10^6	6	16	20	2,000	1	0.1
'58-8-20	7.80×10^6	6	26	20	2,000	10	0.1
'58-8-27	3.07×10^7	28	22	20	2,000	10	0.1
'58-9-2	2.60×10^6	10	52	20	2,000	10	0.1
'58-9-16	7.52×10^7	47	32	20	2,000	1	0.1
'58-9-30	1.39×10^7	45	62	100	2,000	1	0.1
'58-10-15	8.40×10^7	40	52	100	2,000	1	0.1
'58-10-29	9.23×10^8	45	41	100	2,000	1	0.1
'58-11-25	1.00×10^8	50	40	100	2,000	10	0.1
'58-12-7	4.55×10^7	35	26	100	2,000	10	1
'58-12-23	1.06×10^7	35	61	100	2,000	1	1
'59-1-6	6.12×10^7	35	35	100	2,000	10	0.1
'59-1-20	3.90×10^7	20	39	100	2,000	10	0.1

(*) 1日排出生菌単位数

(**) 1日喀痰量 (ml)

(***) 耐性検査に使用した生菌単位数 (耐性検査のさい, 各培地に接種した生菌単位数)

KM・CS・VM・SM・PAS INAH 6者併用療法 (1958-7-1 ~ 1958-11-10)

えたので6者併用を中止し, SM・PAS・INAH 3者併用としたところ, 12月1日 (5カ月後) から 37.6 ~ 37.9°C に発熱し, 左肺に水泡音多数発生し, 頬紅あり, ショーブ 様症状を呈したので PAS を中止し, Sulfisoxazole (S Z) 毎日 3g に変更したところ, 数

日で症状好転し, 解熱し水泡音もほとんど消失した。以後 SM・INAH・S Z 3者併用を行つて現在 (34年2月末) にいたつている。出現した KM 耐性菌集団は KM 中止後 3カ月以上不変に保たれたままである。

(症例2) ■■■ (■■■■), 女, 1927年生 (表3)

表 3

症 例 2. [redacted] 女, 1927 年 生 年							
年 月 日	1 日 排 出 菌 数 (*)	1 日 咯 痰 量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 ($\mu\text{g/ml}$)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58—5—7	1.91×10^8	39ml	49	/	2,000	10	1
'58—7—1	1.03×10^9	50	21	10	2,000	10	1
'58—7—18	4.40×10^7	20	22	10	2,000	1	0.1
'58—7—29	6.72×10^6	15	45	20	2,000	10	1
'58—8—12	5.06×10^7	46	11	10	2,000	10	1
'58—8—20	1.44×10^7	8	18	20	2,000	10	0.1
'58—8—27	3.90×10^7	65	60	50	2,000	1	0.1
'58—9—2	1.91×10^8	67	27	20	2,000	1	1
'58—9—16	1.98×10^8	60	33	20	2,000	1	1
'58—9—30	2.20×10^8	45	49	100	2,000	1	1
'58—10—15	2.20×10^8	50	41	20	2,000	10	1
'58—10—29	3.56×10^8	40	64	20	2,000	10	1
'58—11—12	1.48×10^9	55	27	20	2,000	1	1
'58—12—23	1.92×10^9	55	35	10	2,000	10	1
'59—1—6	1.24×10^9	40	32	100	2,000	10	1
'59—1—20	2.04×10^7	55	37	100	2,000	10	1

(*) 1 日 排 出 生 菌 単 位 数

(**) 1 日 咯 痰 量 (ml)

(***) 耐 性 検 査 に 使 用 し た 生 菌 単 位 数 (耐 性 検 査 の さい, 各 培 地 に 接 種 し た 生 菌 単 位 数)

KM・CS・VM・SM・PAS・INAH 6 者 併 用 療 法 (1958-7-1 ~ 1958-9-29)

昭和 24 年 発 病, 両 側 空 洞, 病 型 F。

INAH 1 週 2 日 の 3 者 併 用 お よ び INAH・PAS 併 用 を 4 年 以 上 繰 返 し て 受 け て い る。耐 性 度 は SM 200 γ , PAS 1 γ , INAH 0.1 γ 。

33 年 7 月 1 日 か ら 6 者 併 用 を 開 始, 咯 痰 量 が 減 少 し, 1 日 排 菌 数 も 1/30~1/10 に 減 少 し た。し かし 2 カ 月 後 か ら 1 日 排 菌 数 が 増 加 し, 3 カ 月 後 に は 投 与 前 の 水 準 に 復 し た。こ の ぐ ろ 注 射 後 の 全 身 倦 怠 と 局 所 痛 (KM) が は な は だ し い た め, 患 者 の 希 望 で 治 療 を 中 止 し, 3 者 併 用 に 返 っ た。KM 耐 性 菌 は 1 日 排 菌 数 の 増 加 と 同 じ に 一 過 性 に 出 現 し た が ま も な く 消 失 し た。し かし, KM 中 止 の ま ま だ である に も か か わ ら ず, 34 年 1 月 に いた っ て 再 出 現 し た。本 例 お よ び 症 例 1 は KM 耐 性 菌 が 安 定 に 持 続 さ れ る こ と を 示 し, 中 間 の 消 失 は お そ ら く 菌 排 出 部 位 の 変 動 に よ る と 想 像 さ れ る 11)。

〔症 例 3〕 [redacted] (redacted), 男, 1917 年 生 (表 4)

昭和 15 年 発 病, 両 側 大 空 洞, 病 型 C₃ Kx₃ Kz。

SM・PAS 併 用, INAH・PAS 併 用, SM・PAS・INAH 3 者 併 用 を 繰 返 さ れ, す で に SM 20 γ , PAS 10 γ , INAH 1 γ 耐 性 である。33 年 11 月 6 日 か ら 6 者 併 用 を 開 始 し た が 自 覚 的 お よ び 他 覚 的 に 著 明 な 効 果 を 認 め え な かつ た。3 カ 月 で 6 者 併 用 を 中 止 し た。本 例 で は 1 日 排 菌 数 も 著 明 な 変 化 を 示 さ な かつ た。KM 50 γ 耐 性 菌 は 2 カ 月 後, KM 100 γ 耐 性 菌 は 2 カ 月

半 後 に 出 現 し た。

〔症 例 4〕 [redacted] (redacted), 男, 1891 年 生 (表 5)

約 40 年 前 に 発 病 し 療 養 を 続 け 今 日 に いた っ て い る 例 で, 左 肺 空 洞, 病 型 C₃ Kz。

SM・PAS 併 用, INAH 単 独, SM・PAS・INAH 3 者 併 用 さ れ, す で に SM 200 γ , PAS 0 γ (?), INAH 0.1 γ 耐 性。33 年 11 月 7 日 か ら 6 者 併 用 を 開 始 し た。開 始 後 左 肺 水 泡 音 が 著 明 に 減 じ 咯 痰 量 が 減 少 し て 自 覚 的 好 転 著 明 であ っ た。本 例 で は 6 者 併 用 後, 排 菌 陰 性 の こ と が 多 く な っ た が, 2 カ 月 半 後 の 検 査 で は KM 50 γ 耐 性 菌 が 出 現 し た。以 後 の 経 過 は 観 察 中 である。

2) KM・CS・SM・PAS・INAH 5 者 併 用 例

〔症 例 5〕 [redacted] (redacted), 女, 1918 年 生 (表 6)

昭和 31 年 発 病, 左 肺 空 洞, 病 型 B₃ Kz。

SM・PAS 併 用 お よ び 3 者 併 用 療 法 を 繰 返 し 受 け て, SM 200 γ , PAS 1 γ , INAH 0.1 γ 耐 性。33 年 10 月 1 日 か ら 5 者 併 用 を 開 始 し, 34 年 2 月 末 現 在 に いた っ て い る。治 療 開 始 後, 左 肺 水 泡 音 ほ と ん ど 消 失 し, 咯 痰 量 減 少 し, 1 日 排 菌 数 も 約 1/10 と な っ た が 12 月 中 旬 に 左 肺 に 水 泡 音 再 現 し, 12 月 下 旬 (5 者 併 用 開 始 後 3 カ 月 弱) に は 咯 痰 量 再 増 加 し, 1 日 排 菌 数 も 増 加 し た。耐 性 検 査 で も こ れ と 一 致 し て KM 100 γ 耐 性 菌 の 出 現 を 認 め た。さ ら に 38°C 前 後 の 発 熱 が あり, シ ュ ー プ 様 症 状 と な り, 断 層 写 真 で 左 肺 上 野 空 洞 の 融 合 が

表 4

症 例 3. ■■■ 男, 1917 年 生 #

年 月 日	1日排出菌数 (*)	1日 咯痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 ($\mu\text{g/ml}$)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-5-7	1.76×10^7	45ml	41	/	20	10	1
'58-6-3	3.26×10^7	51	64	/	20	10	1
'58-9-1	6.84×10^6	12	57	/	20	10	1
'58-11-6	1.50×10^8	60	25	10	20	1	1
'58-11-25	5.92×10^7	80	45	10	20	1	1
'58-12-9	3.08×10^7	70	44	10	20	1	1
'58-12-23	1.47×10^7	70	21	10	0	10	1
'59-1-6	2.84×10^7	60	44	50	20	10	1
'59-1-20	1.19×10^8	70	17	100	20	10	1

(*)(**)(***) 表 2 参照

KM·VM·CS·SM·PAS·INAH 6 者併用療法 (1958-11-6 ~ 1959-2-28)

表 5

症 例 4. ■■■ 男, 1891 年 生 #

年 月 日	1日排出菌数 (*)	1日 咯痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 ($\mu\text{g/ml}$)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-8-6	G(III)	ml	100	/	200	0	0.1
'58-9-19	G(IV)		100	/	200	0	0.1
'58-10-7	G(IV)		/	/	/	/	/
'58-11-7	5.00×10^6	50	20	10	200	0	0.1
'58-11-12	negative	50	/	/	/	/	/
'58-12-7	2.50×10^6	25	90	20	200	1	0.1
'58-12-23	1.20×10^6	20	12	0	2,000	10	0.1
'59-1-6	negative	25	/	/	/	/	/
'59-1-20	2.55×10^6	30	17	50	2,000	10	0.1

(*)(**)(***) 表 2 参照

KM·CS·VM·SM·PAS·INAH 6 者併用療法 (1958-11-7 ~ 1959-2-28)

表 6

症 例 5. ■■■ 女, 1918 年 生 #

年 月 日	1日排出菌数 (*)	1日 咯痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 ($\mu\text{g/ml}$)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-10-1	17.4×10^8	47ml	37	10	200	1	0.1
'58-10-15	1.36×10^7	35	39	10	2,000	10	10
'58-10-29	2.48×10^6	28	89	20	2,000	10	10
'58-11-12	5.14×10^7	30	71	20	2,000	1	10
'58-11-25	1.00×10^7	40	25	20	20	10	10
'58-12-7	1.02×10^7	43	28	10	20	10	1
'58-12-23	1.75×10^8	50	35	100	20	10	0.1
'59-1-6	2.56×10^7	55	54	100	200	10	10
'59-1-20	6.30×10^6	35	63	100	200	10	1

(*)(**)(***) 表 2 参照

KM·CS·M·PAS·INAH 5 者併用療法 (1958-10-3 ~ 1959-2-28)

表 7

症 例 6. █████ 女, 1935 年 生 #							
年 月 日	1 日排出菌数 (*)	1 日 喀痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 (µg/ml)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-10-20	8.28 × 10 ⁸	18ml	46	20	2,000	10	1
'58-11-26	4.80 × 10 ⁶	10	48	20	2,000	10	1
'58-12-9	2.28 × 10 ⁶	5	76	20	2,000	100	1
'58-12-23	1.83 × 10 ⁶	5	61	20	2,000	100	1
'59-1-6	2.20 × 10 ⁵	2	19	20	2,000	10	1
'59-1-20	3.90 × 10 ⁶	1	59	100	2,000	10	1

(*) (**) (***) 表 2 参照

KM・CS・SM・PAS・INAH 5 者併用療法 (1958-10-20 ~ 1959-2-21)

一部に起つた。34 年 1 月 12 日から Sulfisoxazole 1 日 3 g の投与を追加したところ、喀痰量が減少し、1 日排菌数の減少、解熱が起つた。2 月末現在なお 5 者併用を続行中である。

〔症例 6〕 █████ (█████), 女, 1935 年生 (表 7) 昭和 30 年発病, 両肺空洞, 病型 B₃ Kx₃ Kz₃。

SM・PAS 併用および INAH・PAS 併用を繰返し、すでに SM 2,000 γ, PAS 10 γ, INAH 1 γ 耐

性。33 年 10 月 20 日から 5 者併用を開始し、喀痰量著減し、1 日排菌数も約 1/100 に減少した。3 カ月後 (34 年 1 月 20 日) の検査で 1 日排菌量減少のまま KM 100 γ 耐性菌が発現した。臨床症状は耐性菌出現にもかかわらず、その後 1 カ月間はほぼ不変であつた (34 年 2 月 20 日事故退院)。

〔症例 7〕 █████ (█████), 女, 1907 年生 (表 8) 昭和 28 年発病, 左肺空洞, 病型 C₃ Kx₂ Kz₂。

表 8

症 例 7. █████ 女, 1907 年 生 #							
年 月 日	1 日排出菌数 (*)	1 日 喀痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 (µg/ml)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-6-3	1.00 × 10 ⁶	5 ml	40	/	20	0	1
'58-9-1	4.10 × 10 ⁸	2	14	/	20	0	1
'58-9-30	7.00 × 10 ²	1	14	10	20	0	1
'58-10-15	negative	2	/	/	/	/	/
'58-10-29	negative	2	/	/	/	/	/
'58-11-12	negative	2	/	/	/	/	/
'58-12-9	negative	1	/	/	/	/	/
'58-12-23	negative	1	/	/	/	/	/
'59-1-20	negative	2	/	/	/	/	/

(*) (**) (***) 表 2 参照

KM・CS・SM・PAS・INAH 5 者併用療法 (1958-9-16 ~ 1959-2-28)

SM・PAS 併用を 1 年, INAH 単独を 2 年受けたが好転せず入院, 32 年 6 月から 12 月まで 3 者併用, ついで SM・INAH・Sulfisoxazole 3 者併用を行つて右肺空洞消失し, 左肺に上記 Kx₂ Kz₂ を残した。開始耐性は SM 20 γ, PAS 0 γ, INAH 1 γ 耐性。33 年 9 月 16 日から, 5 者併用を開始し, 1 カ月後には排菌陰性となつた。その後, 表 8 のごとく連検して陰性のままである。X 線像でも 6 カ月後 (3 月 9 日) 空洞の消失を認めた (表 10)。

〔症例 8〕 █████ (█████), 女, 1923 年生 (表 9)

昭和 30 年発病, 左肺空洞, 病型 B₃ Kx₂。

SM・PAS 併用, INAH・PZA 併用, INAH (ヒドロクソン) 単独投与を 2 カ年受けたが好転の徴なく, 33 年 8 月から 3 者併用を行つたが, 3 カ月後も排菌が続くので, 5 者併用に変えた。開始時, SM 0 γ, PAS 0 γ, INAH 0.1 γ 耐性。33 年 11 月 1 日から 5 者併用を行い, 11 月 25 日排菌陰性となり 34 年 2 月末にいたつている。X 線像でも空洞の消失を認めた (表 10)。

3. Kanamycin 耐性菌集団発現までの期間

表 9

症 例 8. ■■■ 女, 1923 年 生 年							
年 月 日	1 日排出菌数 (*)	1 日 喀痰量 (**)	V.C. (***)	耐 性 度 ($\mu\text{g/ml}$)			
				KM	SM	PAS	INAH
'58-10-1	3.40×10^4	5 ml	68	10	0	0	0.1
'58-11-1	5.60×10^3	2	28	10	0	0	0.1
'58-11-12	400	2	2	0	0	0	0.1
'58-11-25	negative	1	/	/	/	/	/
'58-12-23	negative	1	/	/	/	/	/
'59-1-6	negative	1	/	/	/	/	/
'59-1-20	negative	1	/	/	/	/	/

(*) (**) (***) 表 2 参照

KM・CS・SM・PAS・INAH 5 者併用療法 (19 8-11-1 ~ 1959-2-28)

表 10

症 例	治 療 方 法	治 療 期 間 (ただし5者または 6者併用)	胸 部 X 線 像 (学 研 分 類 ¹⁸⁾)		
			投 与 前	3 カ 月 後	6 カ 月 後
1. ■■■	6 者 併 用 (KM・CS・VM・ SM・PAS・ INAH)	4 カ 月	F	F	F
2. ■■■		3 カ 月	F	F	F
3. ■■■		4 カ 月	C ₃ Kx ₃ Kz	C ₃ Kx ₃ Kz	
4. ■■■		4 カ 月	C ₃ Kz	C ₃ Kz	
5. ■■■	5 者 併 用 (KM・CS・SM・ PAS・INAH)	5 カ 月 (続行中)	B ₃ Kz	B ₃ Kz	
6. ■■■		4 カ 月	B ₃ Kx ₃ Kx ₃	B ₃ Kx ₃ Kx ₂	
7. ■■■		6 カ 月 (続行中)	C ₃ Kd ₂ Kz	C ₃ Kx ₁ Kz	C ₂
8. ■■■		4 カ 月 (続行中)	B ₃ Kx ₂	C ₃ *	

* 4 カ月後

われわれは KM 50 γ 以上耐性の菌を細菌学的に K M 耐性菌と定義したが、この耐性菌は上述の 8 例中、菌陰転の 2 例を除いた 6 例全部に出現した。すなわち排菌がやまない限り容易に全例に KM 耐性菌が出現した。

発現までの期間は、6 者併用群では、2~3 カ月、平均 2.6 カ月、5 者併用群では 3 カ月である。したがって、SM, PAS, INAH の耐性薬剤とともに VM と CS, または CS を併用してもなお耐性出現は比較的急速であるといわねばならない。もつともわれわれの対照例が常時大量の排菌を示す例であったことも耐性菌集団成立が急速であった大きい原因の 1 つとも考えられる。

(注: 本論文執筆直後に入手した Wright ら¹¹⁾ の論文によれば耐性薬剤と KM とを併用した患者または KM 単独使用患者で 2 カ月後に半数、4 カ月後に全例に耐性が発現したと述べている。しかし Wright らの検査方法や間隔が明らかでないし、また対象も異なるかもしれないのでただちに比較はできない。しかし、われわれも認めるように KM 耐性菌が臨床的に急速に出現することはたしかなようである。

また少数例であるのでなお例数を加えての検討を要す

るが、5 者併用と 6 者併用とでは効果に差がないように思われた。この理由は、われわれ¹²⁾ および Steenken ら¹³⁾ が発表したごとく、VM 耐性菌の KM 感受性が低下しているために、KM と VM との併用があまり有効でないためかもしれない。)

4. Kanamycin 耐性菌集団発現の様相

KM 耐性菌集団が発現した 6 例について、この出現と 1 日排菌数の消長との関係を見ると次の通りである(表 2~9)。

(1) 1 日排菌数が一たん著明に減少し、再増加するときに KM 耐性菌が発現したものは、6 例中 3 例(症例 1, 2, 5)。

(2) 1 日排菌数がほとんど不変のまま KM 耐性菌が発現したものは (KM 耐性菌集団への population change が起つたのは), 6 例中 2 例(症例 3, 4)。

(3) 1 日排菌数が減つたまま KM 耐性菌が発現したものは 6 例中 1 例(症例 6)。しかし本例ではその後の経過が未観察である。

5. Kanamycin 耐性菌の安定性

症例 1 および 2 では KM 耐性菌が発現して、KM

投与が中止されているが、その後も KM 耐性菌は安定的に維持されている。症例 2 では KM 耐性菌が一たん消失したごとくみえたが再出現している。このことは一過性の消失が、たんに他病巣からの排菌におおわれたためであることを暗示している。

6. Kanamycin 耐性出現の臨床的意義 (臨床的耐性の境界)

KM 耐性菌出現と同時に臨床症状が悪化したのは 6 例中 3 例である。症例 1, 2, 5 では KM 耐性菌出現とほぼ同時に、喀痰量増加, 1 日排菌数の増加, 水泡音の出現, 発熱などが起つている。したがって、これら 3 例では KM 投与の臨床効果は著減したと考えられる。

これにたいして、1 日排菌数の著明な変化なしに KM 耐性菌が発現した症例 3 および 4 では、KM 耐性菌が発現しても著明な臨床上的悪化がなかったことは注目される。1 日排菌数が減少しなかったことは、化学療法による結核菌の淘汰進行が緩徐であつたためと考えられ、はじめから著しい奏功がなかったため、耐性菌が出現しても悪化が著明でなかったとも考えられる。また KM 以外の薬剤への感性残存も考慮されるべきかもしれない。

以上のごとく、KM を含む併用療法で比較的著明な臨床症状の好転を示した 3 例では、KM 耐性菌出現とともに再悪化が起つたことは、これら KM 耐性菌を臨床的にも耐性菌とみなしてよいと思われる。したがって、臨床的耐性の境界をも KM 50~100 γ 耐性菌の出現としてもよからう。実際には、KM 耐性菌の出現はただちに KM 100 γ 耐性菌の出現であることが多いので、まず KM 100 γ 耐性菌を目標として臨床検査を行えばよいと思われる。

7. Kanamycin 耐性菌集団出現に伴う症状悪化にたいする Sulfisoxazole の効果

症例 1 および 5 では KM 耐性菌出現に続いてシェーブ様の悪化が起つたが、これに Sulfisoxazole (SZ) の投与を行つたところ、著明な臨床症状の好転 (解熱, 咳嗽喀痰減少, 水泡音減少) を認めた。この SZ の効果が KM 耐性菌にたいする特殊効果によるのか、または偶然の現象なのかは向後の検討を必要とするが、興味ある経験としてとくに追記しておく。

8. 副作用

6 者併用は 4 例に 3~4 カ月行つたが、注射当日の軽度の発熱および全身倦怠が開始当時数回存在したがまもなく軽減した。しかし全身倦怠感はかなり強く、症例 2 の患者はこのため中止を希望し、症例 1 の患者は呼吸促進が 4 カ月後に起つて治療を中止した。

5 者併用の 4 例では 4~6 カ月の投与で、SM 単独と大差ない程度の注射当日の倦怠感があつたのみで著明な副作用を認めず現在なお治療続行中である。KM と

SM とは類似の副作用を有するとみられているが、本例に用いた条件では、KM と SM とを同時に注射しても副作用をほとんど認めなかつたことは、SM と KM との副作用の attack points の差異を暗示するようになる。しかし少数例の経験なので向後の検討が必要と思われる。

9. 多剤 (5 者) 併用療法の臨床効果 (5 者併用による菌陰転化 2 例の経験)

KM 発見前の化学療法の主剤は SM と INAH とであつて、この両者または 1 者に耐性の存在する例 (とくに陳旧例) では菌陰転化がはなはだしく困難であることは多くの臨床家の経験するところである。

症例 7 および 8 では、かかる例に 5 者併用療法を行つて遂に菌陰転化に成功し、かつ X 線像にも著明な改善を認めた。症例 7 は過去に SM・PAS 併用 1 年, INAH 単独 2 年, SM・PAS・INAH 併用を 10 カ月, SM・INAH・SZ 併用を 6 カ月行つても菌陰転の起らなかつた例、症例 8 は過去に SM・PAS 併用 1 年, INAH・PZA 併用 6 カ月, INAH 単独 7 カ月, SM・PAS・INAH 併用 3 カ月を行つても菌陰転の起らなかつた例であるが、いずれも 5 者併用により約 1 カ月で菌陰転が起つた。なお後者では連日つづけた INAH 投与 (5 者併用前) にもかかわらず population の大部分の菌の耐性度が 0.1 γ でありかつなんらの臨床像の好転も認められなかつたことは注目に値する。すなわち、INAH 0.1 γ 耐性菌の出現が臨床効果の著減を伴う例で、かかる例は本報の他の例にも見出された。なお本報の耐性検査は 1% 小川培地で行われたが 3% 小川培地でも耐性度は同じである (小川政敏私信および著者未発表成績)。

一方、他の症例 1, 2, 3, 5, 6 の 5 例では、いずれも SM 20 γ , PAS 1 γ , INAH 0.1 γ 以上の 3 重耐性を示したが、これらの例では 5 者または 6 者併用によつても菌陰転は起らなかつた。

以上のわれわれの成績は既治療の常時排菌者にたいする化学療法の指針に、重要な示唆を与えるものと信ずる。SM, PAS, INAH の 3 者に耐性を示す例では、KM を含む化学療法を行つても菌陰転は容易に起りにくく比較的速やかに KM 耐性菌が出現してしまう。したがって軽々しく KM を使用することはさくべきであつて、シェーブその他の緊急症状発現の場合に限る方がよく、使用するとしても比較的短期間に限つた方がよいと思う。しかし、SM, PAS, INAH のいずれか 1 剤または 2 剤に感性の残されている場合には、副作用の少ない 5 者併用を試みてよいと思われる。ただしこの場合も菌陰転が 2 カ月で起らなければ、それ以上の投与によつても菌陰転が成功しかたないことが暗示される。

上述の多剤併用療法は、かねてからの東村の主張¹⁴⁾
15) を実行したものであり、初回治療患者でも広汎な病
変を有するものには、最初から5者併用を試みてもよ
いと思われる¹⁴⁾。

10. Viomycin 耐性菌について

本研究では VM 耐性についても検討したが、VM未
使用患者でも VM 20 γ に結核菌が發育し、また VM
投与を1週2日、1日1gで3~4ヵ月行つても、
VM 100 γ 耐性菌は4例中に認めえなかつた。原液接
種 (routine 法にあたる) では VM 100 γ にいわゆる不
完全耐性を示すものもあつたが (症例1), actual count
法ではすべて陰性であつた。この結果は VM 耐性検査
に50 γ を加えるべきであつたことを示すとともに VM
100 γ 耐性のごとき高耐性が出現しにくいことを示すも
のといえる。この点われわれの研究室における基礎的実
験の結果^{16) 17)} と一致する。

総 括

われわれの Kanamycin (KM) 耐性検査法 (1%小
川培地といわれる actual count 法による) によつて
KM 耐性菌集団発現の様相およびその臨床的意義につ
いて研究し、次の結果を得た。

1) KM 投与を受けない患者11名の結核菌は、す
べて KM 20 γ 耐性以下の成績であつて、KM 50 γ
耐性を示す例はなかつた。

2) KM 50 γ 以上耐性菌は、細菌学的にもまた臨床
的にも、KM 耐性菌とみなされた。KM 50 γ 耐性菌
の出現は大抵一過性であるので、実際の臨床検査では便
宜上、対照培地と KM 100 γ 培地を用いて、KM 100 γ
耐性菌発現を目標に検査すればよい。

3) SM・PAS・INAH 3重耐性が存在する場合に
は、KM・Cycloserine (CS)・Viomycin (VM)・SM・
PAS・INAH の6者併用を用いても、また KM・CS
・SM・PAS・INAH の5者併用を用いても、KM 耐
性菌集団は2.6~3ヵ月で発現した。

4) KM 耐性菌集団の発現は、3例では一たん1日
排菌数が著明に減少して再増加するときに出現した。し
かし他の2例では、1日排菌数の著明な変化なしに K
M 耐性菌集団が出現した。

5) KM 耐性菌集団が出現してシューブ様症状を示
した例に Sulfisoxazole を投与して、症状の著明な好転
を認めた2例を経験した。

6) 6者併用の場合には若干の副作用を認めたが、5
者併用では著明な副作用を認めなかつた。したがつて、
5者併用は初回治療の広汎病変を有する患者にも使用可
能であると考えられた。

7) SM, PAS, INAH を用いる化学療法で菌陰
転が不能であるが、PAS のみまたは SM および P
AS に感性を残す2例に、KM・CS・SM・PAS・

INAH の5者併用を行つて遂に菌陰転化に成功した2
例を経験した。

8) VM 高耐性菌 (100 γ 以上) は出現しにくく、
この点 SM および KM と異なつている。

本研究に使用した Viomycin の一部は三共製薬会社
から、また Cycloserine の一部および Sulfisoxazole は
塩野義製薬会社から提供を受けた。ここに厚く感謝の意
を表す。また本研究にあつて当国立療養所大府荘検
査科の河西栄文、鬼頭義弘両氏の技術的協力に厚く感謝
の意を表す。

文 献

- 1) Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Yagishita, K., Kondō, S., Okami, Y., Utahara, R., Ōsato, Y., Nitta, K., & Takeuchi, T.: J. Antibiotics, A, 10: 181, 1957.
- 2) 堂野前維摩郷・五味二郎・宝来善次・貝田勝美・河合直次・河盛勇造・北本治・内藤益一・岡捨己・島村喜久治・砂原茂一: 日本臨牀結核, 17: 525, 昭33.
- 3) Wright, K.W., Renzetti, A.D. Jr., Lunn, J., & Bunn, P.A.: Am. Rev. Tuberc., 79: 72, 1959.
- 4) Morikubo, Y.: J. Antibiotics, A, 11: 181, 1958.
- 5) 小川辰次・沢井武・島田英彦: 結核, 33: 749, 807, 昭33.
- 6) 東村道雄: 医学と生物学, 49: 87, 昭33.
- 7) 東村道雄: 結核, 33: 815, 昭33.
- 8) 東村道雄・河西栄文: Chemotherapy, 4: 227, 232, 1956.
- 9) 甲斐義宏・杉浦宏政: 結核, 32: 682, 昭32.
- 10) 東村道雄・野田用・中村榮三: 結核, 32: 639, 昭32; 33: 43, 昭33.
- 11) 東村道雄・橋本正・三浦幸二・林光男・山本昌邦・野田用・安保孝・鳥居太: 第33回日本結核病学会演説, 結核, 33 (増): 398, 昭33.
- 12) 東村道雄・野田用・山本昌邦・林光男・鳥居太: 医学と生物学, 50: 4, 昭34.
- 13) Steenken, W. Jr., Montalbino, V., & Thurston, J.R.: Am. Rev. Tuberc., 79: 66, 1959.
- 14) 東村道雄: 綜合臨床, 8: 335, 昭34.
- 15) 東村道雄・野田用・山本昌邦: 日本臨牀結核, 17: 861, 昭33.
- 16) 山本昌那: 名古屋医学, 78: 60, 昭34.
- 17) 東村道雄・山本昌那・林光男・野田用: 未刊.
- 18) 文部省科学研究費による綜合研究「化学療法による結核治療機転の研究」班: 日本臨牀結核, 17: 311, 昭33.