

Kanamycin 長期使用後も Kanamycin 耐性結核菌を生じない症例

—耐性検査結果の読みについての考察—

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 46 年 6 月 9 日

CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN WHICH KANAMYCIN- RESISTANT TUBERCLE BACILLI DID NOT APPEAR EVEN AFTER A LONG-TERM ADMINISTRATION OF KANAMYCIN*

—Some Consideration on the Interpretation
of Drug Resistance Tests—

Michio TSUKAMURA

(Received for publication June 9, 1971)

Seven cases of pulmonary tuberculosis in which kanamycin-resistant tubercle bacilli did not appear even after a long-term administration (more than 2 years in most cases) of kanamycin are presented. In these cases, capreomycin-resistant tubercle bacilli also did not appear after a long-term administration of capreomycin, but ethambutol or ethionamide resistance appeared after several months administration. These cases had had fibrocaceous lesions with cavities inside before administration of kanamycin or capreomycin.

The fact that kanamycin- or capreomycin-resistant tubercle bacilli did not appear is explained by the decreased permeability of kanamycin and capreomycin into the lesion where tubercle bacilli are multiplying.

The patients are excreting tubercle bacilli susceptible to kanamycin and capreomycin, but the administration of kanamycin or capreomycin is not effective in these patients.

Presence of kanamycin- or capreomycin-resistant tubercle bacilli indicates the ineffectiveness of these drugs. Presence of kanamycin- or capreomycin-susceptible tubercle bacilli may indicate the effectiveness of these drugs in most cases, but it does not always indicate the clinical effectiveness of the drugs.

結核の化学療法で薬剤の臨床効果がない場合、「臨床耐性」という言葉がしばしば使用される。この「臨床耐性」に対する明確な定義はないが、正確に言えば、「薬剤の臨床的效果がないか、あるいは著しく減弱した状態」を指すものといえよう。英語でいえば、“clinically

ineffective”という表現に相当する。この「臨床耐性」という言葉は実際問題として便利な表現であるから、以下、上述の定義のもとに本報にも使用することとする。

さて、「臨床耐性」の原因としては2つの要因が考えられる。第1は、原因が菌 (parasite) の側にある場合

* From the National Sanatorium, Chubu Chest Hospital, Obu, Aichi-Prefecture 474 Japan.

Table 1. Cases in which Kanamycin-resistant Tubercle Bacilli

Case	Age	Sex	Duration of disease (Until hospitalization)	Observation period (Since hospitalization)	Form of disease at the beginning of hospitalization*	Dose of kanamycin administered during hospitalization	Duration of kanamycin administration
1. ■■■	60	Female	3 years	9 years	C ₂ Ky ₃	189 g	15 months
2. ■■■	46	Female	2	6	C ₂ Ky ₃	300	23
3. ■■■	47	Female	3	7	C ₂ Ky ₃	439	34
4. ■■■	44	Female	4.5	9.5	C ₃ Ky ₃	479	36
5. ■■■	53	Female	15.5	3.5	C ₃ Ky ₃ Ky ₃	328	25
6. ■■■	50	Female	1.5	5.5	C ₂ Ky ₂	458	35
7. ■■■	49	Female	8.5	4.5	C ₂ Ky ₁ Ky ₁	416	32

* C indicates a basic lesion of fibrocaceous type. The numbers 2 and 3 indicate the extent of disease.

C₁: The extent of lesions exceeds beyond the horizontal line at the upper edge of the anterior end of the second rib in one lung field but less than the area of the one lung field.

C₂: The extent of lesions is more than one lung field.

Ky indicates the cavity in the sclerotic lesions. The numbers 1, 2 and 3 indicate the size of cavities.

Ky₁: The internal diameter is less than 1.5cm.

Ky₂: The size between Ky₁ and Ky₃.

で、「耐性菌の出現」がこれにあたる。第2は、原因が宿主 (host) の側にある場合で、「宿主側の条件によつて薬剤が病巣に到達しない場合、または宿主によつて薬剤が無効化される場合」である。

第1の場合の耐性菌出現については周知のことであるので今更ここに言及する必要はない。第2の場合について、さきに東村など¹⁾²⁾が、結核菌の薬剤耐性獲得の度が宿主の条件によつて左右されることを報告し、さらに streptomycin (SM) では薬剤が病巣に到達しないために SM 長期使用後も SM 耐性菌が出現しない例があると述べた³⁾。また、宿主によつて薬剤が無効化される例としては、INH の場合の“rapid inactivators”の存在があげられるが⁴⁾⁻⁶⁾、実際には INH が無効になるというほどのものではない。したがつて、実際問題として、化学療法の障害となるのは、「耐性菌の出現」と「薬剤が病巣に到達しないような硬化壁空洞の存在」であろう。

「臨床耐性」の原因が菌側にあるときには、耐性検査によつて耐性菌が証明される。一方、原因が宿主側の硬化壁空洞にある場合には、耐性検査で感性菌が証明される。

化学療法を長期間つづけても感性菌が持続的に排泄される症例の存在は、SM について前に指摘した³⁾。しかし、SM は通常、初回治療に使用されるので、はじめから SM が病巣に浸透しえないほどの硬化壁空洞が存在することはまれである。したがつて、ここに述べた宿主側要因による「臨床耐性」は、二次抗結核薬について、より頻りに認められるはずである。なぜなら 二次抗結核剤のほうが硬化壁空洞に適用されることが多いからである。最近、このような症例が、岡田ら⁷⁾によつて学会に報告されたが、われわれもさきの SM に関する経験から、この現象を観察しつつあつたので、ここに報告す

る。

方 法

観察対象は国立療養所中部病院に入院中の患者で、原則として kanamycin (KM) を通算2年以上投与して、なお KM 感性菌を持続的に排出する例とした。KM の投与法は1日1g1週3日筋注法によつた。capreomycin (CPM) の投与の影響についても観察したが、CPM の投与法も KM と同じく1日1g1週3日筋注法を用いた。感性と耐性とを分かつ「臨界濃度」(critical concentration) は次の濃度を用いた (いずれも添加濃度で表示した)。

Dihydrostreptomycin (SM)	20 μ g/ml
INH	0.1 μ g/ml
PAS (sodium para-aminosalicylate)	1 μ g/ml
Kanamycin (KM)	100 μ g/ml
Capreomycin (CPM)	100 μ g/ml
Ethambutol (EB)	2.5 μ g/ml
Ethionamide (TH)	40 μ g/ml
Cycloserine (CS)	40 μ g/ml
Rifampicin (RFP)	25 μ g/ml

1% 小川培地に上述の抗結核剤を加え、90°C 60 分滅菌して斜面とした。耐性の判定は、上述の濃度に対照 (薬剤を含まぬ1% 小川培地) とほぼ同等の発育を示す場合を「耐性」と判定した。

検査は routine 法によつたので、接種生菌数の定量化は行なわなかつた。塗抹陽性の場合には「直接法」により、喀痰に等量の5% KOH 液を加えて20分間振盪して液化し、その0.02 ml を渦巻白金耳で塗抹接種し、37°C 6 週培養後に判定した。塗抹陰性の場合には「間接法」により、集落を白金耳で試験管壁にこすりつけて均一化した後、生食水を加えて目測で約1mg/ml の菌液

Did Not Appear Even after a Long-term Administration

Dose of capreomycin administered during hospitalization	Duration of capreomycin administration	Form of disease after administration of kanamycin and capreomycin*	Drug resistance of tubercle bacilli estimated after administration of kanamycin and capreomycin**						
			SM	INH	PAS	TH	EB	KM	CPM
30 g	2 months	C ₃ Ky ₃	+	+	+	+	+	-	-
163	13	C ₃ Ky ₃	+	+	+	+	+	-	-
325	25	C ₃ Ky ₃ Ky ₃	+	+	+	+	+	-	-
156	12	C ₃ Ky ₃ Ky ₃	+	+	+	+	+	-	-
290	22	C ₃ Ky ₂ Ky ₁	+	+	+	+	+	-	-
252	19	C ₃ Ky ₃	+	+	+	+	+	-	-
239	18	C ₂ Ky ₁	+	+	+	+	+	-	-

Ky₃: The internal diameter of cavity is larger than 4.0 cm.

** Drug resistance was measured by using the Ogawa's egg medium. The resistance was defined as a growth of tubercle bacilli equal to control on the following "critical" concentrations:

Dihydrostreptomycin (SM) 20 µg/ml (§ 5 µg/ml); Isoniazid (INH) 0.1 µg/ml (§ 0.1 µg/ml); Sodium p-aminosalicylate (PAS) 1 µg/ml (§ 0.5 µg/ml); Ethionamide (TH) 40 µg/ml (§ 40 µg/ml); Ethambutol (EB) 2.5 µg/ml (§ 2.5 µg/ml); Kanamycin (KM) 100 µg/ml (§ 25 µg/ml); Capreomycin (CPM) 100 µg/ml (§ 25 µg/ml).

§ The concentration equivalent to that in the Löwenstein-Jensen medium.

を製し、その 0.02 ml を渦巻白金耳で接種し、37°C 4 週後に判定した。耐性検査は 3 カ月ごとに施行した。

胸部 X 線像の記載は学研分類法によつた。薬剤の投与は、表 2 に示した投与を除いて、KM または CPM と既耐性薬剤 2 剤の組合せを用いた。投与量は、INH 1 日 0.3 g (分 3) 毎日、PAS 1 日 8 g (分 3) 毎日、TH 1 日 0.4 g (分 2) 毎日、EB 1 日 0.75 g (分 1) 毎日、CS 1 日 0.5 g (分 2) 毎日とした。

成績

KM を連続 6 カ月投与する方法を 1 クールとして、通算 2 年以上投与しても KM 感性菌を排出しつづける症例が 5 例、KM 23 カ月または 15 カ月投与でなお KM

感性菌を排出しつづける症例がおのおの 1 例、計 7 例の症例が女子重症病棟 40 例中に見出された。(表 1, 2)

これらの症例では、CPM の長期投与によつても、CPM 耐性菌は出現しなかつた。(表 1, 2)

すでに報告したごとく⁸⁾⁹⁾、上述の方法で KM を投与すると、投与開始後 3 カ月で KM 耐性菌が出現するのが普通であるゆえ、上記 7 症例のごとく、15~36 カ月の投与によつても KM 耐性菌が出現しないのはきわめて特異な所見といえる。同時に調査した他の 33 例では、少なくとも KM 投与後 6 カ月で KM 耐性菌が耐性検査で出現している。

また、これら 7 症例では、KM および CPM の治療効果もほとんど認められず、咳嗽、喀痰の減少も著明でな

Table 2. Cases in which Kanamycin-resistant Tubercle Bacilli Did Not Appear Even After a Long-term Administration of Kanamycin—Appearance of ethambutol and/or ethionamide-resistant tubercle bacilli

Case	Drug resistance of tubercle bacilli at the beginning of hospitalization*							Regimen of chemotherapy	Time in months until the appearance of resistance**
	SM	INH	PAS	TH	EB	KM	CPM		
1. ■■■	+	+	+	+	-	-	-	KM·EB·TH	6 months (EB)
2. ■■■	+	+	+	+	-	-	-	KM·INH·EB	5 (EB)
3. ■■■	+	+	+	+	-	-	-	CPM·EB·INH	4 (EB)
4. ■■■	+	+	+	-	-	-	-	{ KM·TH·CS KM·EB·INH	3 (TH) 8 (EB)
5. ■■■	+	+	+	+	-	-	-	CPM·EB·INH	6 (EB)
6. ■■■	+	+	+	-	-	-	-	{ KM·TH·CS CPM·EB·INH	3 (TH) 11 (EB)
7. ■■■	+	+	+	+	+	-	-		

* Refer to the notes in Table 1.

** Drug resistance test was carried out at 3 months interval.

Method of administration of antituberculous agents was as follows: SM (streptomycin), 1 g. per day, twice weekly; INH, 0.3 g. daily; PAS, 8 g. daily; TH, 0.4 g. daily; EB, 0.75 g. daily; KM, 1 g. per day, three times weekly; CPM, 1 g. per day, three times weekly; CS (cycloserine), 0.5 g. daily.

く、X線像の好転もみられなかつた。もちろん、排菌状態も KM または CPM の投与によつて影響されず、終始排菌陽性であつた。又、空洞が収縮または一部消失した例が2例みられるが、これは EB 投与時に起こつた変化である。

これらの症例の特徴は、入院までにすでにかなり長期の化学療法が行なわれて、少なくとも SM, INH, PAS の3者耐性が認められたことと、X線像で線維乾酪型基本病変を認め、硬化壁空洞を有すると思われる像が認められたことである。

入院後の化学療法で、KM または CPM の長期投与によつても、KM または CPM 耐性菌は出現しなかつた。しかし、EB または TH の投与時には比較的速やかに EB または TH 耐性菌の排出がみられた。(表2)

考 察

排菌陽性の肺結核患者に KM を投与した場合、菌陰転に成功しなければ、投与後おおそ3カ月で KM 耐性菌が出現するのが通常である⁸⁾⁹⁾。この耐性菌発現の機作としては、他の抗結核剤の場合と同じように、KM 耐性突然変異菌が KM によつて選択されたものと考えられる。すなわち、KM 感性菌は KM の発育阻止を受けて増殖速度が低下する一方、KM 耐性菌は KM によつてほとんど影響を受けないので、病巣中の KM 耐性菌と KM 感性菌との比が増大し、ついには KM 耐性菌のみとなつてしまうものと想像される。したがつて、KM 耐性菌集団の出現には、KM が感性菌の増殖を抑制できる濃度で病巣中に到達することが必須の条件と考えられる。しかるに、本報で示した症例では、KM を長期間投与しても KM 耐性菌が出現しないのであるから、その機作としては KM が発育阻止を示す有効濃度で病巣に到達しなかつたものと考えざるべきではない。

それでは、なぜ KM が空洞内で有効濃度に到達しなかつたのか。この理由としては、空洞周囲の組織が線維化して血管に乏しく、KM の病巣(結核菌が増殖しつつある場所)への浸透が不十分であつたためと考えられる。実際に表1に示すごとく、これらの患者の空洞は、KM 投与前にすでに硬化巣中空洞の像を示している。また、基本病変も線維乾酪型である。

KM で観察された現象は、KM と一方向交叉耐性を示す CPM についても観察される(表1, 2)。CPM の長期投与によつても、CPM 耐性菌が出現しない理由も KM と同じと考えられる。しかし、KM および CPM に対しては病巣浸透を許さなかつた症例でも、EB または TH に対する態度は異なつている。これらの症例でも EB ま

たは TH の投与にさいしては比較的容易に EB または TH 耐性菌を生じている。したがつて、KM または CPM は病巣に浸透できなくても、EB または TH はこれが可能であると考えてよい。

また、本報の結果は、耐性検査結果の解釈についても重要な示唆を与える。耐性検査成績を判断するにあつて、耐性(+)の成績は文字通りその薬剤が無効か少なくとも菌陰転を起こしえないとみてよいが、耐性(-)の場合は、これをただちにその薬剤有効と考えてはならない。耐性(-)の場合、たいていの場合、その薬剤がなお有効と考えてよいが、なかには本報に示すように、耐性検査で耐性(-)であつても「臨床耐性」の場合がありうる。要するに、耐性検査の成績を読むにあつては、耐性(+)の場合、すなわち陽性成績の場合のみ意味があると解釈したほうがよい⁸⁾。

結 論

7例の肺結核患者に15ないし36カ月 kanamycin (KM) を投与しても、依然として KM 感性菌を排出する例を観察した。これらの患者はすべて、KM 投与前にすでに硬化壁空洞を有し、線維乾酪性病変を示す例であつた。KM 長期投与によつても、KM 耐性菌が出現しない理由としては、KM が結核菌の増殖しつつある病巣中に浸透しないためと考えられる。capreomycin についても同じ現象が観察された。しかし、これらの患者でも ethambutol (EB) または ethionamide (TH) 投与によつては、EB 耐性菌または TH 耐性菌を排出するようになった。したがつて、EB および TH は病巣中に到達することが可能と考えられる。

文 献

- 1) 東村道雄: 結核, 35: 704, 昭 35.
- 2) Tsukamura, M. and Abo, T.: Chemotherapy, 9: 337, 1961.
- 3) 東村道雄: 日本胸部臨床, 21: 370, 昭 37.
- 4) Hughes, H. B., Schmidt, L. H. and Biehl, J. P.: Trans. 14th Conf. Chemotherapy Tuberc. Veterans Adm. Army & Navy, 1955, p. 217.
- 5) Russell, W. F., Jr. and Middlebrook, G.: Trans. 15th Conf. Chemotherapy Tuberc. Veterans Adm. Army & Navy, 1956, p. 274.
- 6) Harris, H. W., Knight, R. A. and Selin, M. J.: Amer. Rev. Tuberc., 78: 944, 1958.
- 7) 岡田潤一・西沢夏生・河盛勇造: 第46回日本結核病学会演説, 昭 46.
- 8) 東村道雄・安保孝・勝沼六郎: 結核, 34: 625, 昭 34.
- 9) 東村道雄: 日本胸部臨床, 21: 533, 昭 37.