

肺化膿症における化学療法の研究

特に主要病原菌の各種抗生剤に対する感受性と耐性に就いて

助手 施 山 海

東京医科大学篠井外科教室 (指導 篠井金吾教授)

(昭和 31 年 12 月 3 日 受付)

目 次

第 I 章 緒 言
第 II 章 肺化膿症の化学療法に関する臨床的観察
第 1 節 文献的考察
第 2 節 抗生剤の効果と限度について
第 3 節 小 括
第 III 章 主要病原菌の薬剤感受性
第 1 節 実験方法
第 2 節 主要病原菌の各種抗生剤に対する感受性
第 3 節 各種薬剤の主要病原菌に対する効果
第 4 節 小 括
第 IV 章 主要病原菌のペニシリンに対する耐性獲得の実態
第 V 章 感応錠による簡易感受性測定法の研究
第 1 節 簡易感受性測定法
第 2 節 感応錠テストの正確度の吟味
第 3 節 簡易感受性検査法の臨床的応用
第 4 節 小 括
第 VI 章 総括並びに考察
第 VII 章 結 語

第 I 章 緒 言

今日治療医学の分野において、化学療法の進歩発達は目覚ましいものがあり、特に Penicillin (PC) を始めとする幾多の抗生剤の出現は、多くの細菌感染症に対して驚異的な治療効果を示したのである。然して、PC 出現当時はあらゆる細菌感染症は消滅するかに考えられたが、PC 使用の普遍化と共に、感染症に対する不適切、無計画な治療が行われて来たのである。このことは PC の濫用による薬剤耐性菌の増加という看過し得ない重大な課題となつて来ている。今日临床上から屢々、我々は PC に不感応の症例を多く体験するばかりでなく、Chlortetracycline (AM), Oxytetracycline (TM) 等の Tetracycline 系薬剤に対しても耐性の問題が惹起されており、薬剤と耐性の相関関係は、治療上から之を無視し得ないという段階に達している。

肺化膿症の治療法は抗生剤出現以前は難治症として取扱われ、1938 年佐藤・篠井両教授の広汎な研究の結論として、姑息的療法としては沃度油の気管内注入療法が

最も良好で、化学療法には信頼すべきものがなく、一定の時期には外科的療法に委ねるべきであると主張された。然るに PC 出現後は、その治療方法は一変し、PC 療法の卓効が確認され、特に 1952 年教室の江本博士は PC の空洞注入を試み、全治率 72% の好成績を得、これ迄の治療成績としては最も優秀な結果を発表したが、その後、年と共に化学療法の治療効果は低下する傾向にある。之は肺化膿症自体が複雑な多数の病原菌の混合感染によるものであり、然かも之等の細菌の薬剤に対する感受性も異なるので、各種抗生剤の濫用の結果、耐性を獲得することも併せ考えねばならない。茲において之等の主要病原菌の感受性を検索し、本症の化学的療法を合理化するための研究に着手した。

第 II 章 肺化膿症の化学療法に関する臨床的観察

第 I 章 文献的考察

1940 年 PC が感染症に対して卓効ある化学療法として脚光を浴びて以来、本症に対してもこれが試みられ、1944 年 HERRELL によつて報告されて以来、KAY & MEADE, HUMPHREY, BRYSON, SANSOME & LASKIN, SMITH, ISELIK 等、本邦においては佐々、江本、島本等の多数な研究成果が報告され、その全治率は約 40~70% と云われている。特に教室の江本は 1946 年以來 PC 療法 (特に空洞注入療法) を行い、72% の全治率を挙げたが、抗生剤の普及に伴い PC による全治率は次第に漸減の一路を辿つている状態である。即ち、1946~1951 年迄の 5 年間の 65 例は、全治率 72% であつたが、1951~1953 年迄の 2 年間ではこれが 30% に低下し、PC 療法の無効例の増加のあることを篠井教授は指摘されている。

JACKSON は本症を 4 つの時期に分類し、初期の Prophylactic stage や肺炎期においては化学療法が有効であるが、空洞形成期では化学療法の効果を見るが、再発する可能性が多いと述べ、それ以後の Surgical stage では外科的処置に委ねるべきであると云つている。

又、篠井教授等の報告によれば、a) 細菌の耐性獲得 b) 結核の合併 c) 真菌症の合併 d) 気管支拡張症等の障害因子が存在する際には、化学療法は無効であるから、時期を失せず外科的療法に転ずべきであると強

調し、化学療法の限界としては1カ月か、長くても2カ月であるという。又、名倉は化学療法と臨床像の関係を詳細に検討し、化学療法の限度について同様な結論を報告している。

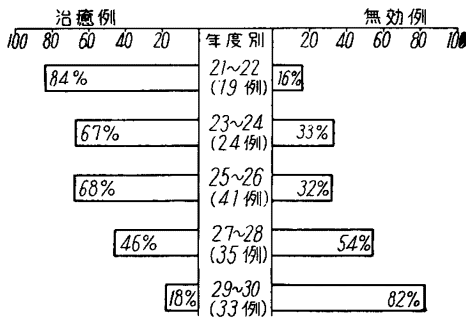
第2節 抗生剤の効果と限度について

教室において今日迄に取扱った症例について化学療法の効果を調査し、その効果の限界について検討した。

[I] 抗生剤による治療効果

研究対照となつた症例は、昭和22年~30年迄に当外科教室に入院治療をうけた本症の142例で、化学療法のみによる治癒効果を年度別に比較すると(図1)、昭和21~22年間に治療した19例では16例(84%)が治癒して居るが、昭和23~24年の24例では16例(67%)、昭和25~26年の41例では28例(68%)、昭和27~28年の35例では15例(46%)、昭和29~30年迄の33例では6例(18%)で、逐年毎に有効例が減少している。この原因は当初には急性期のものが入院して来たが、化学療法の普及と共に、入院前に種々な化学療法をうけても治癒しないものが次第に増加した為である。

図1 化学療法による治療効果 142例



[II] 薬剤併用による治療効果

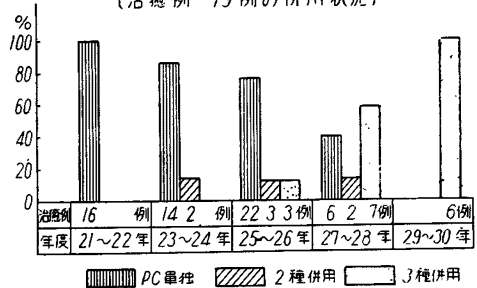
種々な抗生剤が発見されてからは、抗生剤の単独投与よりも併用療法が推賞されている。

この併用法は、a) 相乗作用又は相加作用による治療効果をより以上に高める事、b) 副作用の軽減又はその防止、c) 病原菌に対してその耐性獲得を阻止して治療目的を達成せしめる事、等の意味で重要な意義がある。

JAWETZの一派は、抗生剤を第I群(PC, SM)と第II群(CM, AM, TM)に分け、その同群間での併用は、相乗的又は相加作用を示すが、第I群と第II群との併用では拮抗作用を齎らすと述べている。しかし第I群に耐性を有する菌では第II群の併用によつて相乗的に作用されるが、反対に第I群に感受性を有する菌では第II群の併用によつて拮抗的に作用されると言われている。

当教室に於ては、当初にはPC単独療法を行い、主として筋注、空洞注入、気管内注入の投与方法を採用した

図2 化学療法の併用効果 (治癒例 79例の併用状況)



が、近年に至り、その治癒率が減少して来たため種々の併用療法を行う場合が多い。即ち、昭和30年迄に化学療法により全治した79例について抗生剤の使用状況を観察すると(図2)、昭和21~22年の16例はすべてPC単独使用のみで治癒しているが、それ以後は次第に2種併用が増加し、昭和29~30年の全治の6例はすべて3種併用によるものである。これは当教室を訪れる以前に既に他の病院で種々な化学療法をうけ、無効に了つた症例であるからである。試みに昭和21年より31年迄の148例について、入院前の化学療法を調査すると(表1)、昭和21~23年間のPC筋注量は昭和30~31年間に比して約1/10量で、しかも他の抗生剤は使用されていない。これらの症例は結局種々の化学療法によつて治癒し得なかつた為に来院したものだと言えらる。

表1 入院前の抗生剤使用量

	昭21~23年	昭24~26年	昭27~29年	昭30~31年	
PC	筋注	20~500 7例(193)	20~5500 26例(711)	30~11000 29例(1632)	270~5400 13例(2280)
	気注	50 1例(50)	5~200 6例(87)	40~790 6例(277)	60~700 2例(380)
	空注	—	20 1例(20)	30 1例(30)	200~260 2例(230)
SM	—	(20) 5例	(18) 15例	3~140 14例(32)	
TM	—	—	(20) 5例	(2) 2例	
AM	—	—	(4) 2例	14~30 2例(22)	
CM	—	—	(6) 3例	(10) 2例	
RC	—	—	—	10~100 4例(39)	

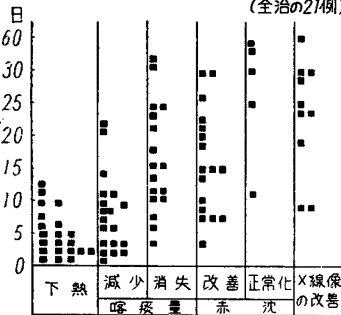
()……平均値, 数値単位……PC 万, 他 g

[III] 化学療法治癒例における臨床症状の改善と日数の関係

研究対照となつた症例は、昭和26~30年の間に化学療法によつて治癒した21例で、その臨床経過を観察してみると(図3)、下熱が最も早く現われ、5日以内で

は症例の 66%, 13 日以内には全症例が平熱になっている。喀痰量の減少はこれに次いで現われ、症例の約 90% は 14 日以内に減少するが、喀痰の消失は少々遅れて 10~25 日を要している。赤沈の改善は、喀痰量の消失と略々並行しているが、正常化はこれより更に遅れ、早いものは 11 日目であるが遅くても 2 カ月以内には殆んどが正常値に恢復している。X 線像の改善は最も遅れ、赤沈値の正常化と略々並行している。

図3 化学療法有効例の臨床症状の推移 (全治の27例)



第3節 小 括

1) 抗生剤出現当時における化学療法は本症に対して著しい治療成績を挙げ、その 84% を全治せしめたが、抗生剤の普遍化されるに従い、治療成績は漸減し、近年では全治は僅かに 18% の低率に過ぎない。これは化学療法の無効例が多くなって来た証拠である。

2) 抗生剤出現当初は PC 単独療法で十分に本症を治癒せしめ得たが、次第に 2 種乃至 3 種の抗生剤を併用する必要にせまられ、それでも猶且、近年では無効例が多く見られる。

3) 化学療法が効果を奏すると、先ず下熱し、これと略々時を同じくして喀痰量が減少し、更に遅れて喀痰が消失し、赤沈値も好転する。然し真に治癒を判定する目標となるところの赤沈値の正常化及び X 線像の改善は最も遅れており、この点は治療上最も大切なことである。

第 III 章 主要病原菌の薬剤感受性

肺化膿症の病原菌に関しては古くから幾多の研究があるが、この中 RONA (1905) の *Fusobacterium* 及び *Spirochaeta dentium* を主体とした Fusospirilläre Symbiose 説が最も有力なものとして今日に至っている。併し 1938 年佐藤・篠井両教授は、本症の病原菌は口腔内細菌、特に口腔内嫌気性菌の混合感染によるもので、*Spirochaeta dentium* 及び *Fusobacterium* を主体とした感染ではあるが、その他に *θ Bacillus*, *Micrococcus*, *B. ramosus*, *anaerobe Streptococcus*, *erobe Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Coccobacillus*, *Hefe* 等が 3 種或はそれ以上共棲することによって起ると報告している。

併しながら化学療法の普及化に伴い、細菌叢の変貌は著しく、種々な抗生剤に対して感受性の強い細菌は速やかに消滅する為に、近時は定型的な細菌叢を見出し得なくなり、特に *Spirochaeta* の検出率は甚だ低い。

而して化学療法が一般に広く使用されていると、早晚耐性菌の出現が問題となるのは免がれない事実である。従つて合理的な化学療法を行うには、予め菌の薬剤感受性を測定し、それによつて治療を開始すべきである。本症は細菌学的見地からみて、その病原菌は嫌気性菌を主体とした複雑な混合感染であつて、今日の如く多数の抗生剤が出現し、然も病原菌に対する耐性の問題が深刻に論議されているにも拘らず、本症の病原菌が各種薬剤に対して如何なる感受性を有しているかという点について論及した文献は甚だ少く、僅かに教室の江本が PC 感受性についての研究報告を見るのみである。

Spirochaeta pallida に対する各種抗生剤の効果については、樋口の詳細な報告があるが、*Spirochaeta dentium* についての報告は未だそれをみない。又、*Fusobacterium* については伊藤及び後藤 (1948) 等の報告があり、それによると歯垢よりの分離菌は PC によつて 0.15~0.027 u/cc の濃度で阻止されると述べ、江本 (1952) は歯垢、喀痰、濃汁よりの分離菌では 0.1~0.05 u/cc 以下の PC で阻止されると報告している。又、井上 (1956) は *B. ramosus* について、各種抗生剤の感受性を検討し、TM (0.5~1.0 mcg/cc) > AM (1.0 mcg/cc) > CM (1.8 mcg/cc) > PC (0.5 u/cc) > SM (50 mcg/cc) の結果を報告している。*Staphylococcus* の感受性については他数の報告がみられ、SPINK, BARBER, 前川, 関根等何れも耐性の発現を強調し、特に PC に対しては高耐性菌が著しく増加していると述べている。依つて、私は *Fusobacterium*, *Spirochaeta dentium*, *θ Bacillus*, *Micrococcus*, *Coccobacillus*, *B. ramosus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* を主要病原菌として取上げ、これらについて各種抗生剤に対する感受性を検討した。

第1節 実験方法

今日多種多様の耐性測定法があるが、その主なものは稀釈法 (液体培地又は固形培地を用いるもの) 及び寒天拡散法 (Cup 法, 重層法, 濾紙又は錠剤による法) で、これが広く臨床一般に用いられている方法である。

私は種々検討の結果、佐藤等の血液寒天倍数稀釈法を採用し、予め 4.0 cc に分注した 1% 葡萄糖寒天培地 (pH 7.0) を 40°C に保ち、無菌的に脱線維した人血液を 0.5 cc 混じり、血液葡萄糖寒天を作成する。その中に所要の濃度に倍数稀釈した各種抗生剤の溶液を 0.5 cc 宛注加、混合し、0.1 u/cc (mcg/cc) より 100 u/cc (mcg/cc) に至る 4 系列の斜面培地を作成して、之に分離培養

せし菌種を1白金耳採り、斜面に塗抹植菌して、37°Cの孵卵器にて48時間保存し、感性を判定する。又、嫌気性には黄燐燃焼法をこれに併用した。尚対照には常に標準菌 209 P 株を用いている。

第2節 主要病原菌の各種抗生剤に対する感受性

[1] *Spirochaeta dentium*

本菌は非病原性の口腔内細菌と言われているが、しかし本菌の共棲を認める本症においては重症型に基が多い(50%)。*Spirochaeta pallida* が抗生剤に対し、強い感受性を有している事は既に明かな事実であるが、*Spirochaeta dentium* に関しての報告がない。これは臨床上 *Spirochaeta dentium* の純培養をする事が至難であるため、私の研究においても、耐性検査を実施しておらないが実際問題として臨床上から抗生剤使用前の症例群における *Spirochaeta dentium* の陽性率は、抗生剤使用症例のそれと比較して明かに減少している事から、抗生剤に対して強い感受性を有しているものと断定して差支えない。

[2] *Fusobacterium*

伊藤、後藤、江本等によれば本菌の PC に対する感受性は相当強いと言われ、臨床上の観察でも菌数の減少又は消失が著明である。

喀痰より分離せし本菌の7株について、各種抗生剤に対する感受性を検べたところ(表2)、PC に対しては 0.1 u/cc 以下のもの3株、0.1~1.0 u/cc のもの2株、1.1~10 u/cc のもの2株で、PC に対しては 10 u/cc 以下のもののみで、強い感受性を示している。又、SM に対しても 0.1 mcg/cc 以下のもの2株、0.1~1.0 mcg/cc のもの3株、1.1~10 mcg/cc 2株で、PC 同様高い感受性を有し、CM, TM, AM に関しても大部分が 1.0 mcg/cc 以下の強い感受性を示し、各種抗生剤に対して高い感受性を有している。

表2 *Fusobacterium* の薬剤感受性 (7株)

u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~
PC	3	2	2	0	0
SM	2	3	2	0	0
CM	5	2	0	0	0
TA	3	3	1	0	0
AM	3	3	1	0	0

[3] *θ Bacillus*

喀痰より分離せる8株、空洞濃汁より分離せる2株について、その感受性を測定したところ(表3)、PC に対しては 1.1~10 u/cc のもの3株、11~100 u/cc のもの5株を認め、10 u/cc 以上の低感受性株が過半数(50%)

を占めている。又、SM については 1.1~10 mcg/cc のもの4株、11~100 mcg/cc のもの3株で、10 mcg/cc 以上の低感受性株が3株(30%)を占め、CM, TM, AM に対しては、過半数が 1.0 mcg/cc 以下の高い感受性を示し、本菌に対しては CM, TM, AM が強い感受性を有している。

表3 *θ Bacillus* の薬剤感受性 (10株)

u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~
PC	0	2	3	5	0
SM	0	3	4	3	0
CM	1	6	2	1	0
TM	0	5	4	1	0
AM	0	4	5	1	0

[4] *Micrococcus*

喀痰よりの分離せる19株、空洞濃汁より分離せる3株について感受性を検査したところ(表4)、PC については 1.1~10 u/cc が7株(31%)、11~100 u/cc が9株(40%)で、過半数が相当低い感受性を示している。又、SM に対しても 1.1~10 mcg/cc のものが10株(45%)、11~100 mcg/cc のものは8株(36%)で、約81%は感受性が弱い。CM, TM, AM は、その82~91%が10 mcg/cc 以下の感受性株である。

表4 *Micrococcus* の薬剤感受性 (22株)

u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~
PC	1	2	7	9	3
SM	1	3	10	8	0
CM	6	8	8	0	0
TM	5	7	6	4	0
AM	4	8	8	2	0

[5] *Cocco-bacillus*

喀痰及び空洞濃汁より分離した9株について測定したところ(表5)、PC, SM 共に一定した感受性がみられない。又、CM, TM, AM は PC, SM よりは少々高い感受性を示しているが、やはり一定せず、抗生剤には大きな期待をもち得ない菌種と思われる。

表5 *Cocco-bacillus* の薬剤感受性 (9株)

u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~
PC	0	3	3	1	2
SM	0	2	4	2	1
CM	1	4	3	1	0
TM	2	3	3	1	0
AM	1	3	3	2	0

[6] *B. ramosus*

喀痰中より分離した7菌株について検査したところ(表6), PC に対しては 0.1 u/cc 以下の感受性菌は3株(43%), その他は 1.1~10 u/cc の感受性を示し, SM も略々同様で, 共に感受性が強い。又, CM に対しては 0.1 mcg/cc 以下のもの5株(71%)で, かなり高い感受性を有しており, TM, AM は CM よりは少々劣るが, 各々の6株(85%)が 1.0 mcg/cc 以下の感受性を示している。

表6 *B. ramosus* の薬剤感受性 (7株)

u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~
PC	3	2	2	0	0
SM	3	3	1	0	0
CM	5	2	0	0	0
TM	2	4	1	0	0
AM	2	4	1	0	0

[7] *Staphylococcus*

喀痰中より分離した35株について抗生剤の感受性を調べたところ(表7), PC に対しては 0.1 u/cc 以下の菌株は7株(20%)で, 過半数以上の20株(57%)は 10 u/cc 以上の低い感受性を示し, 特に 100 u/cc 以上の高耐性菌は13株(37%)も見うけられている。又, SM に対しては 0.1~10 mcg/cc のものが22株(62%), 10 mcg/cc 以上の低感受性株のものは11株(31%)で, 感受性は失われていない。CM は 0.1 mcg/cc 以下の感受性のものは15株(42%)で, 殆んどが 10 mcg/cc 以下であり, TM, AM は大部分が 10 mcg/cc 以下で共に強い感受性を示し, 耐性株を僅少に認めたのみである。

表7 *Staphylococcus* の薬剤感受性 (35株)

u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.0~10	11~100	100~
PC	7	4	4	7	13
SM	2	9	13	9	2
CM	15	13	6	1	0
TM	6	12	14	3	0
AM	7	14	10	4	0

[8] *Streptococcus*

喀痰中より分離した6株においては(表8), PC に対しては殆んどが 10 u/cc 以下の感受性を示しており, 特に 0.1 u/cc 以下の菌株は2株(33%)で相当に感受性が高い。又, SM は PC と同様に大部分が 10 mcg/cc 以下のものばかりであるが, 10 mcg/cc 以上のものが1株(17%)で PC より少々劣る。CM, TM, AM も 10 mcg/cc 以下の感受性を示しており, 抗生剤による効果が期待できる。

表8 *Strepto-coccus* の薬剤感受性 (6株)

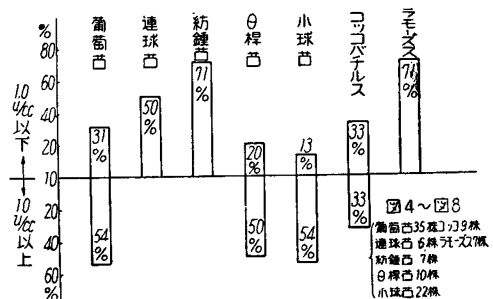
u, mcg /cc	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~
PC	2	1	3	0	0
SM	1	3	1	1	0
CM	3	1	2	0	0
TM	1	3	2	0	0
AM	1	3	2	0	0

第3節 各種薬剤の主要病原菌に対する効果

前節において主要病原菌の各種抗生剤に対する感受性を述べたが, これを薬剤の面から検討してみたいと思う。

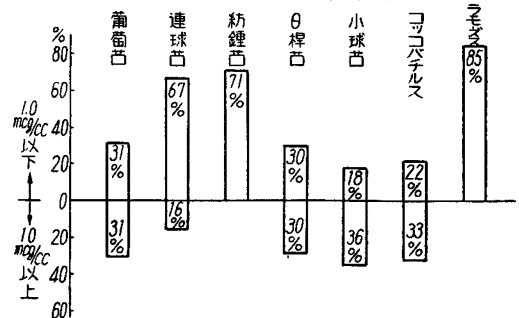
[1] PC に対する各主要病原菌の感受性を 1.0 u/cc 以下の感受性株と 10 u/cc 以上の耐性株とに分けると(図4), 葡萄球菌は 1.0 u/cc 以下の感受性株が31%, 連鎖球菌では50%, 紡錘菌71%, θ 桿菌20%, 小球菌13%, コッコバチルス33%, ラモーズス菌71%にみられる。10 u/cc 以上のものは葡萄球菌では54%, 連鎖球菌0%, 紡錘菌0%, θ 桿菌50%, 小球菌54%, コッコバチルス33%, ラモーズス菌0%で, 耐性株が33~54%にあるので効果は確実を期待し難い。

図4 PCに対する主要病原菌感受性



[2] SM に対しては(図5), 1.0 mcg/cc 以下のものは葡萄球菌31%, 連鎖球菌67%, 紡錘菌71%, θ 桿菌30%, 小球菌18%, コッコバチルス22%, ラモーズス菌85%である。10 mcg/cc 以上のものは葡萄球菌31%, 連鎖球菌16%, θ 桿菌30%, 小球菌36%, コッコバチ

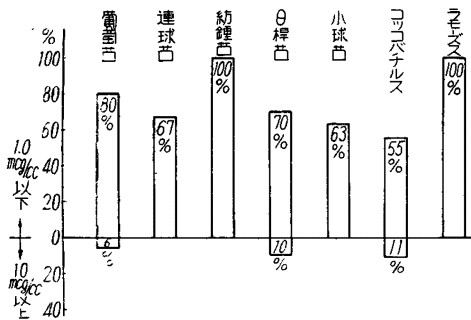
図5 SMに対する主要病原菌感受性



ルス 33% で、紡錘菌、ラモーズス菌は共に 0% で、耐性株は 30~36%、感受性株は 18~85% の間にあり、PC よりは勝っている。

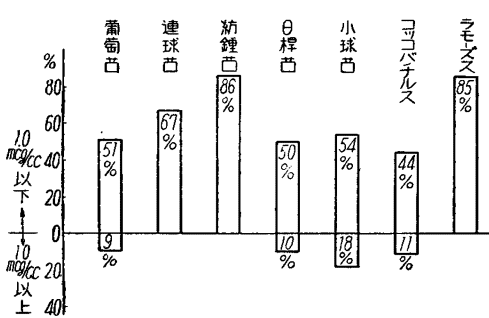
[3] CM では (図 6), 1.0 mcg/cc のものは葡萄菌 80%, 連球菌 67%, 紡錘菌 100%, θ 桿菌 70%, 小球菌 63%, コツコパチルス 55%, ラモーズス菌 100% である。10 mcg/cc 以上のものでは葡萄菌 6%, θ 桿菌 10%, コツコパチルス 11% 以外は 0% で、耐性株は 6~11%, 感受性株 55~100% で、総ての菌に強い感受性を示している。

図6 CMに対する主要病原菌感受性



[4] TM では (図 7), 1.0 mcg/cc 以下のものは葡萄菌は 51%, 連球菌 67%, 紡錘菌 86%, θ 桿菌 50%, 小球菌 54%, コツコパチルス 44%, ラモーズス菌 85% である。10 mcg/cc 以上のものでは葡萄菌 9%, θ 桿菌 10%, 小球菌 18%, コツコパチルス 11%, その他は 0% である。

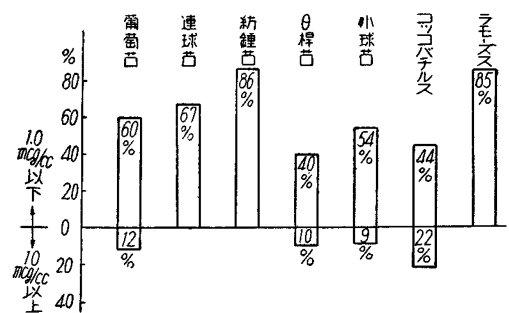
図7 TMに対する主要病原菌感受性



[5] AM では (図 8), 1.0 mcg/cc 以下のものは葡萄菌 60%, 連球菌 67%, 紡錘菌 86%, θ 桿菌 40%, 小球菌 54%, コツコパチルス 44%, ラモーズス菌 85% である。10 mcg/cc 以上のものでは葡萄菌 12%, θ 桿菌 10%, 小球菌 9%, コツコパチルス 22% で、一般に Tetracycline 系薬剤は CM に比べ、少々劣るが相当有効な薬剤である。

以上本症における主要病原菌の薬剤に対する感受性は、*Spirochaeta dentium*, *Fusobacterium*, *B. ramosus*, *Streptococcus* は敏感菌に属し、 θ *Bacillus*, *Micrococ-*

図8 AMに対する主要病原菌感受性



cus, *Staphylococcus* は比較的鈍感菌である。このことは本症の治療を複雑困難ならしめるものであつて、臨床上抗生剤使用によつて症状が好転しても、細菌の消長が一様でなく、迅速に消失するものや、容易に消失しない菌もある所以である。然し、混合感染の治療は、感染細菌の全部が消滅しなくても、主要病原菌の発育さえ阻止出来れば可能であり、これらの共棲せる細菌の一聯の連鎖が断たれる事にあづかつて力があるのであろう。このような観点から、各種抗生剤に対し、最も高い耐性を有している *Staphylococcus* を目標として、治療の方針を定めることが、実地上は最も合理的であろう。

第4節 小 括

本症における主要病原菌を *Fusobacterium*, *Spirochaeta dentium*, θ *Bacillus*, *Micrococcus*, *Coccobacillus*, *B. ramosus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* として研究すると、

1) *Spirochaeta dentium*, *Fusobacterium*, *B. ramosus*, *Streptococcus* は化学療法に対する敏感菌であり、*Micrococcus*, *Coccobacillus*, *Staphylococcus* は比較的鈍感菌で、 θ *Bacillus* は不感受性菌である。特に *Staphylococcus* は耐性菌が多く、PC に対しては 57% の耐性株がみうけられる。従つて治療方針の決定の目標として、検査の簡単な *Staphylococcus* の耐性を検査することが最も便利である。

2) 薬剤を主体としてみると、PC 単独の効果は、確実を期待出来ないが、CM は種々の抗生剤中、最も感受性が強く、治療上 CM を主体とすることが最も効果的である。

第IV章 主要病原菌のペニシリンに対する耐性獲得の実態

本症の治療は PC 出現当時は、PC 療法により高い治癒率が得られたが、その後逐年的に全治率は低下し、前述の基礎的実験によつても PC 療法は確実な効果を期し難いことが判明した。依つて私は教室において5年前に検索した本菌の PC 感受性と、最近における PC 感受性を比較検討し、自為耐性獲得の実態を明かにせんとした。

〔実験成績〕

昭和26年以前の菌株を前期、昭和30~31年度のPC濫用期のものを後期とし、その2時期の主要病原菌のPC感受性について比較検討を試みた(表9)。

表9 主要病原菌のPC耐性獲得状況(%)

菌名	群別	株数	~0.1	0.1~1.0	1.1~10	11~100	100~(u/cc)
葡萄菌	後前	35	20	11.5	11.5	20	37
	前	20	(71)	(24)	(5)	—	—
連球菌	後前	6	33	16.5	49.5	—	—
	前	7	(100)	—	—	—	—
紡錘菌	後前	7	43	28.5	28.5	—	—
	前	13	(100)	—	—	—	—
θ桿菌	後前	10	—	20	30	20	—
	前	14	—	(44)	(34)	(22)	—
小球菌	後前	22	5	9.6	30	40	14.4
	前	17	(41)	(42)	(17)	—	—
コッパ チルス	後前	9	—	33	33	11	11
	前	17	(25)	(37.5)	(25)	(12.5)	—
ラモーズ ス菌	後前	7	43	28.5	28.5	—	—
	前	8	(60)	(40)	—	—	—

1) 葡萄菌は前期群20株、後期群35株で、そのPC感受性は0.1 u/cc以下の強感受性菌は前期群では71%であるが、後期群では20%となり、著明な自然耐性獲得がみられ、しかも、前期にみられなかつた10 u/cc以上の耐性株は、後期では57%に増加しており、特に100 u/cc以上の高耐性株が37%も発現している。

2) 連球菌は前期群7株、後期群6株について検索したが、前期では0.1 u/cc以下の強感受性株が100%にみられ、殆どがPCに対し強い感受性を示したが、後期では0.1 u/cc以下のものは33%で、0.1~1.0 u/ccのもの16.5%、1.1~10 u/ccは49.5%にみられ、耐性株の増加がみられる。然し全体としては猶、10 u/cc以下の感受性のものが多く、PCに対する耐性は葡萄菌程著しくはない。

3) 紡錘菌は前期群13株、後期群7株で、前期では全部が0.1 u/cc以下の強い感受性を示しているが、後期では43%に減少して0.1~1.0 u/cc及び1.1~10 u/ccのものが共に28.5%であり、耐性株の増加が認められるが、全体としては10 u/cc以下のものが多く、感受性は失われていない。

4) θ桿菌は前期群14株、後期群10株で、この中、前期では0.1~1.0 u/ccのもの44%、1.1~10 u/ccは34%、11~100 u/ccは22%でPCに対する比較的不感菌であるが、後期では0.1~1.0 u/ccが20%、1.1~10 u/ccは30%、11~100 u/ccは50%で、10 u/cc以上のものが28%も増加し、耐性菌が増加している。

5) 小球菌は前期群17株、後期群22株で、この中、前期では0.1 u/cc以下のものは41%であるが、後期

では5%に著減しており、又、前期には10 u/cc以上の耐性株が殆どなかつたのに反し、後期では54.4%に増加し、葡萄菌に次いで耐性菌の増加が著明である。

6) コッパチルスは、前期群17株、後期群9株で、前期群では0.1 u/cc以下のものが25%もあつたが、後期群では全くなくなり、100 u/cc以上の高耐性株は、前期においては1例もなかつたが、後期には11%にみられ、元来が鈍感菌ではあるが、PC耐性を得ていることは確かである。

7) ラモーズス菌は前期群8例、後期群7例で、前期では0.1 u/cc以下のものが60%であつたが、後期には43%に減じ、1.1~10 u/ccのものは前期では0%であつたが、後期には28.5%に増加し、少々感受性が低下しているが、著しい相異はないようである。

〔小括〕

以上の結果を要約すると、全体的に前期群と比較して後期群に耐性増加がみられ、一般にPCに対しては嫌気性菌群の耐性獲得が強い様に思われる。本症の細菌叢の中、耐性獲得の著しいのは葡萄菌、小球菌及びθ桿菌で、就中、葡萄菌に著しい。葡萄菌に関しては、SPINKは1942年に葡萄菌68株のうち、8株(12%)のPC耐性株をみたが、1950年の104株では58株(55.7%)の耐性株があつたと報告し、BARBEHも同様に1946年ではPC耐性株が14.1%であつたのが、1948年では59%に増加していると述べ、FINLANDも同様の報告をしている。本邦においても関根(1954)は10 u/cc以上の耐性菌は40%、竹本(1954)等は52%、矢野等は61%の耐性株を報告している。この様な見地から薬剤の効果を、葡萄菌を目標として判断する事は妥当なことと考えられる。

第V章 感応錠による簡易感受性測定法の研究

一般に混合感染症に対する治療として抗生剤の効果の判定は必しも容易ではなく、特に抗生剤が濫用されている今日、これら抗生剤に対する細菌の耐性獲得は治療上重要な問題である。しかしながらこれら細菌の薬剤感受性の測定法として、従来行われている稀釈法等は諸菌を分離して、その各々の菌種について薬剤感受性を測定する複雑な手技と時間を必要とし、臨床には用い難い点がある。幸にして最近感応錠法及びDisk法が考案され、その実施は簡易になつて来たが、これも分離菌株に対し、別々に行わなければならない。我々が日常患者に接し、抗生剤の投与を行うに当つて、このような方法を用うるとすれば、徒らに時間を空費し、細菌感染症の治療に最も必要な早期治療の時期を失う事にもなり、甚だ遺憾な事である。斯る点より私は喀痰乃至は膿汁をそのまま培地に塗抹して、感応錠或はDisk法を併用し、菌

の培養と同時に感受性を決定する迅速な方法を検討した。この方法によると、各細菌を分離するに要する日数が省かれ、48時間後には感受性の判定をなすう点で臨床に甚だ価値あるものと考えられる。ここに、これに関する基礎実験を行い、その結果臨床的に使用した。以下これらの詳細について述べる。

第1節 簡易感受性測定方法

感応錠及び Disk 法の測定培地としての種々な条件については、金沢 (1954) はペプトンは抗生剤の力価に影響をそう与えるものでない故、必しもペプトン除去培地を使用する必要はなく、拡散の問題では4時間又は6時間放置以後のものでは誤差が少いと述べている。

扱て、私の実施方法は次の如くで、即ち使用薬剤は感応錠 (Roskild, 田辺) 及び Disk (昭和) を使用し、1% 葡萄糖加 10% 血液寒天平板培地に、各種の感応錠又は Disk を並置し、6時間後に被検材料を塗り、37°C, 24時間培養後感応錠又は Disk 周囲の菌発育阻止直径を計測し、感受性を測定した。猶、嫌気性培養法には黄磷燃焼法を採用した。判定には感応錠の周囲の各菌の発育阻止帯直径を測り、次の規準で判定した。

- 30 mm 以上 = 卅……………最も感受性
- 25 ~ 29 mm = 卅……………かなり感受性
- 16 ~ 24 mm = +……………比較的抵抗力
- 15 mm 以下 = 0……………抵抗力

第2節 感応錠テストの正確度の吟味

この基礎実験と並行して稀釈法を行い、感応錠テスト法の正確度について吟味を加えて見た。即ち、感応錠テスト及び稀釈法の検索成績を比較してみると、好気性菌では (図9)、1.0 u/cc (mcg/cc) 以下の高感受性株は17コ、感応錠テストでは高感受性株19コあり、又、嫌気性菌の場合についても (図10)、1.0 u/cc (mcg/cc)

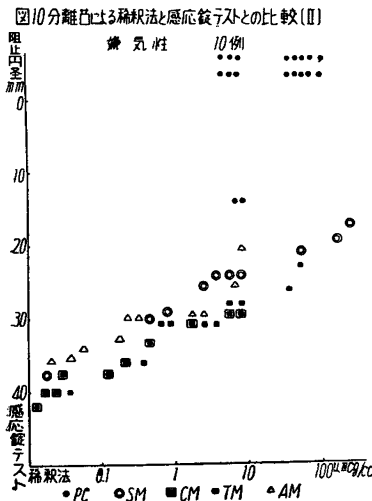


図10 分離による稀釈法と感応錠テストとの比較(II)

以下の高感受性株は20コ、感応錠テストでは24コで、両者の成績は略々一致する。また、感受性の程度の差異との関係では、阻止円径30mm以上の高感受性株では、稀釈法の高感受性株と一致しており、30mm以下のものでは稀釈法に比し、一致している度合いが散在性にみられ、この点から見ると感応錠テストは稀釈法より稍々不正確ではあるが、臨床上用いるには差支えなく、特に実地上重要な高感受性のものには信頼度が高いので、阻止円径30mm以上のものを目標とすることが有利である。

次に感応錠による感受性測定法において、喀痰或は膿汁をそのまま用いた場合と分離した菌種を用いた場合との差異について検討すると (図11, 12)、喀痰中の好気性菌 (葡萄菌, 連球菌) での成績は略々一致しており、嫌気性菌 (θ 桿菌, 小球菌, コッコパチルス) でも同様

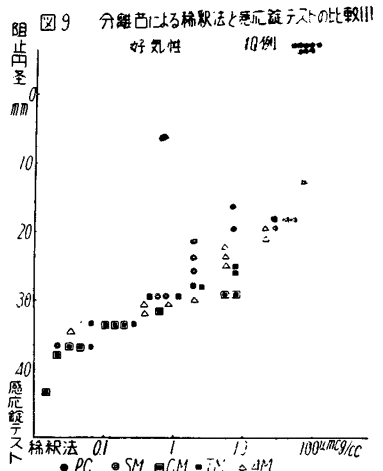


図9 分離による稀釈法と感応錠テストの比較(I)

図11 喀痰とその分離菌との成績比較(感応錠テストによる)(I)

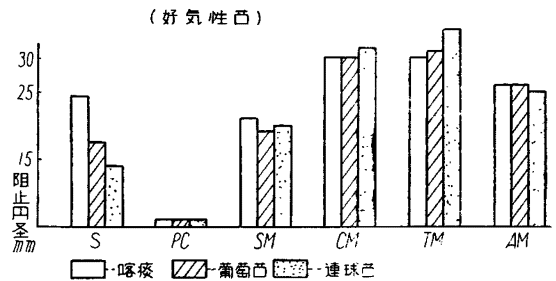
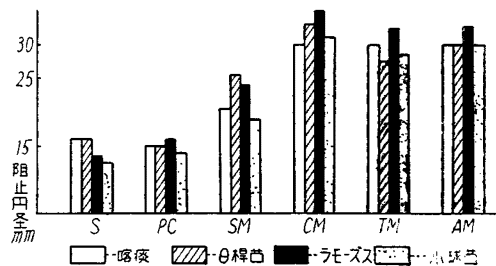


図12 喀痰とその分離菌との成績比較(感応錠テストによる)(II)



に一致しており、感応錠テストは使用薬剤の選択には価値がある方法と判断される。

斯る成績より本症の 10 例について、その喀痰及びその分離した菌種 39 株（好気性 15 株、嫌気性 24 株）について再検討したところ（図 13, 14）、使用した個々の薬剤によつて多少の差異はあるが、一般に阻止帯 30 mm 以上の高感受性の測定成績は、喀痰を直接用いた場合の方が、分離菌を用いた場合より陽性率が稍稍高く、その差は 4～10%である。

図 13 喀痰とその分離菌との成績比較(感応錠テストによる)

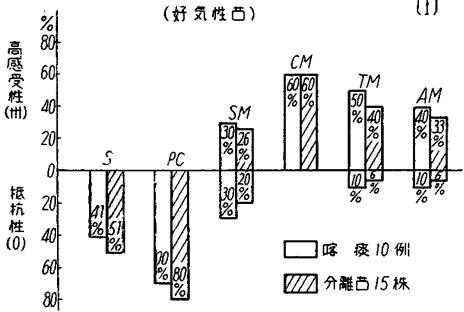
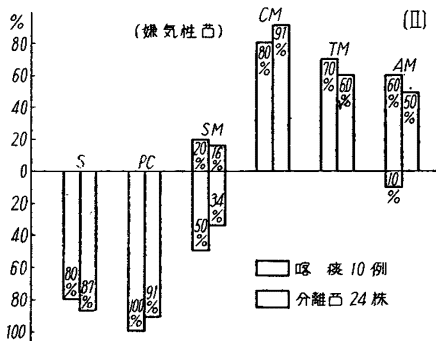


図 14 喀痰とその分離菌との成績比較(感応錠テストによる)

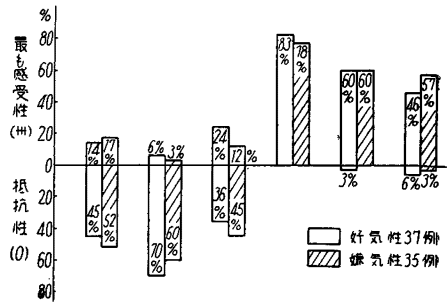


又、抵抗性の面でも、一般に喀痰を直接用いた場合の方が 4～16%高く、この両者の間に軽度の差がみられるが、この程度の誤差は実地使用上には何等支障となるものではなく、臨床では測定法が簡易で、結果が迅速に測定出来る点で寧ろ高く評価して然るべきである。

第 3 節 簡易感受性検査法の臨床的応用

以上私の考案した簡易感受性測定法を用い、37 例の本症の喀痰（好気性菌 37 株、嫌気性菌 35 株）について検討したところ（図 15）、S (Sulfathiazol) 感受性は好気性菌 14%、嫌気性菌 17% で、共に感受性が低い。又、PC でも好気性菌は 6%、嫌気性 3% で、同様に感受性が甚だ低い。次に SM に感受性を有するものは、好気性菌 24%、嫌気性菌 12% であり、抵抗性では夫々 36%、45% である。併し CM では感受性を有するものが最も多く、好気性菌で 83%、嫌気性菌では 78% で、抵抗性が殆んどみられない。TM は好気性菌、嫌気性菌共に 60% が感受性を有し、抵抗性を有するものは好気性菌の 3% にすぎない。又、AM は好気性菌で 46%

図 15 喀痰の各種薬剤感受性



%、嫌気性菌 57% で、抵抗性は好気性菌に 6%、嫌気性菌に 3% 見られている。

以上の成績から好気性菌及び嫌気性菌の感受性の平均値を求め、薬剤の効果を検討してみると(表 10)、6 種の抗生剤中、本症の喀痰に最も効果を現わす薬剤は、CM の 80%、TM の 60% で、AM では 56% である。併しこれが SM では 18%、PC では 4%、S では 16% となり、これらでは効果が期待出来ない。又、薬剤に抵抗性を有する喀痰（症例）は CM (0%)、TM (1%)、AM (4%) には殆んどなく、PC (65%)、S (46%)、SM (38%) では多い。

表 10 喀痰の薬剤感受性(平均値) (%)

	S	PC	SM	CM	TM	AM
最も感受性	15	4	18	80	60	56
感受性	39	31	44	20	39	40
抵抗性	48	65	40	0	1	4

以上の成績からみて、肺化膿症の化学療法を実施するに当つては、治療前に喀痰による簡易感受性テストを行うことが実地上最も必要であり且つ便利で、これにより最も有効適切な薬剤の選択をすることが出来る。而して私の研究によると、最近における肺化膿症の治療には、PC、SM に頼る事より、CM、TM、AM に依存すべきであるとの結論を得た。

第 4 節 小 括

喀痰より直接に感応錠テストを行う私の考案した迅速法と従来の稀釈法とを比較した結果、迅速法は少々正確を欠くところもあるが、種々検討の結果、感応錠テストで阻止円径 30 mm 以上のものを高感受性と規定すれば、臨床には使用薬剤の撰択に当つて有意義である。

第 VI 章 総括並に考案

以上私は肺化膿症の化学療法の変遷と主要病原菌に対する抗生剤の感受性検査を行い、これが PC に対する自然耐性獲得状況を調査し、更に治療に際しては簡易な感受性測定法について検討を加え、本症の化学療法に対する合理的な基準を明かにした。

本症の治療に当つては、抗生剤の使用は欠くべからざるものであり、PC 出現時はこの抗生剤療法により 72% を全治せしめられたが、その後逐年的に治療効果が低下し、最近では他の薬剤を併用する必要に迫られている。このような無効例の増加の原因は、無計画な化学療法の濫用によるもので、その第一に取上げねばならないことは化学療法剤に対する病原菌の耐性の問題である。

元来、本症は口腔内嫌気性菌及び好気性菌の複雑な混合感染によつて起るものであるから、抗生剤療法の効果も簡易、容易には現われない。併し主要病原菌を螺旋菌、紡錘菌、 θ 桿菌、小球菌、コックバチルス、ラモーズ菌、葡萄菌、連鎖菌に限定して、之等細菌の薬剤感受性を調査してみると、各細菌によつて感受性の差異を示し、螺旋菌や紡錘菌、ラモーズ菌、連鎖菌は高感受性菌株であるが、 θ 桿菌、小球菌、葡萄菌は感受性が低い。併しこれ等の細菌を PC 使用当初のものと同様の時代のもので比較すると明かに耐性菌が増加し、特に葡萄菌ではこれが著明である。これは PC の有効度が低下している事を意味しているのである。

PC 出現以来、SM, CM, TM, AM 等の抗生剤が相次いで発見され、これ等の抗生剤に対しては感受性も強く、耐性菌は多くない。従つて治療開始前、喀痰中の細菌の種類を明かにし、更に各細菌の各薬剤に対する感受性を検査することは極めて大切である。然し実地上、治療に際して細菌の種類を検査し、それ等に対する有効薬剤を選定する感受性検査法は、非常な繁雑さと時間を必要とする難点があるので、私は感応錠又は Disk 法を更に簡易化し、培養と同時に感受性を判定する方法を検討し、この方法を喀痰より分離した個々の細菌の感受性成績と比較して、10% 内外の誤差により判定し得る事を知つた。

この方法により 37 例の本症の治療薬剤を検討した結果、CM では 84%、TM では 60%、AM では 56% の効果をあげ得ることを知つた。これに反して SM は 18%、PC は 14%、S は 16% で、これらに対する耐性菌は PC では 65%、SM は 38%、S は 46% で確効は望めないことを明かにし得た。

第 VII 章 結 語

1) 抗生剤出現以来、その治癒率は年度別に漸減し、然も単一抗生剤の使用法では治癒率が低下し、2 種又は 3 種の併用療法によらねばならなくなつてきている。

2) 臨床的に症状経過を観察し、化学療法の限界を判断、適切且つ計画的な治療法を考慮する事は大切な事であり、特に発熱、喀痰量の消長よりも、赤沈値と X 線像の

改善を重視すべきである。

3) PC に対する主要病原菌の感受性は、5 年前のものに比して低下し、PC 耐性菌が増加している。特に葡萄菌においては耐性の獲得が甚しく、その点から本症の治療には葡萄菌を目標として治療方針をたてるべきである。

4) 臨床上、本症のような複雑な混合感染症に対する適切な化学療法剤を選択するに当つて、簡易且迅速になし得る感受性測定法として、喀痰を直接に感応錠又は Disk 法により検査する方法が優秀である。

擱筆するに当り、御指導並びに御校閲を賜りたる恩師篠井金吾教授に深く感謝すると共に、御指導・御鞭撻下されたる江本俊秀博士に深謝する。

参 考 文 献

- 1) 佐藤、篠井 日本外科学会雑誌 42 回, 11 号, 1938.
- 2) 江本 : 日本外科学会雑誌 54 回, 10, 11 号, 1954.
- 3) HERRELL, WALLACE E., *etc.*: J. A. M. A. Vol. 128, 1003, 1944.
- 4) KAY, EARLE B., MEADE, RICHARD H., Jr.: J. A. M. A. Vol. 129, 200, 1945.
- 5) HUMPHREY, J. H.: Lancet, Vol. 2, 221, 1946.
- 6) BRYBON, SANSOME, LASKIN: Science Vol. 100, 33, 1944.
- 7) SMITH, DAVID T.: Jour. Thoracic Surg., Vol. 17, No. 1, 72, 1948.
- 8) ISELIK MARC SUREAU, B. et DEMOSSMOT, R.: J. A. M. A. Vol. 135, No. 12, 805, 1947.
- 9) 佐々、福島 : 臨床 2 巻 5 号.
- 10) 篠井 : 最新医学 9 巻 1 号, 1954.
- 11) JACKSON, JUDD: J. Thoracic Surg., 10, 179, 1940.
- 12) 篠井、永井 日本外科学会雑誌 51 回, 1952.
- 13) JAWETZ: Arch. Int. Med., 90, 301.
- 14) 伊藤、後藤 J. Antibiotics 2 (12):830, 1949.
- 15) 樋口 皮性誌 63 巻, 4 号.
- 16) SPINK, W. W., *et al.*: J. Lab. Clin. Med. 37, 278, 1951.
- 17) BARBEH, M., *et al.*: Lancet 2, 641, 1948.
- 18) 前川 Chemotherapy Vol. 4, 3, 1956.
- 19) 名倉 日本胸部外科学会誌 4 巻 9 号.
- 20) 井上 Chemotherapy Vol. 4, 1, 1956.
- 21) 関根 日本外科学会誌 56 回, 8 号, 1956.
- 22) 佐藤 医学研究 24 巻, 11 号, 1954.
- 23) FINLAND: Arch. Int. Med. 91, 143, 1953.
- 24) 竹本, 他 Chemotherapy 2 (6): 212, 1954.
- 25) 矢野 Chemotherapy 2(6): 213, 1954.
- 26) 金沢 J. Antibiotics 7 (9): 317, 1954.