

喀痰中結核菌薬剤耐性の定量的分析 第4報

INAH-PAS 療法中の INAH 耐性型と治療効果

東 村 道 雄

国立療養所大府荘 (荘長 勝沼六郎博士)

(昭和 27 年 4 月 15 日受付)

喀痰中結核菌の INAH 耐性の定量的分析, すなわち INAH 耐性株の population 分析は, TOMPSETT¹⁾, 小酒井²⁾, 佐藤^{3,4)}, STEWART⁵⁾ などによつて行われているが, これらは INAH 単独投与の場合の耐性菌出現の形式を論じたものである。INAH-PAS 併用療法中の INAH 耐性菌出現様式については定量的研究は行われていないようであり, また治療効果との関係についての報告はないので, この研究(第1報および本報)を行つた。定量的分析の必要性については既報したが, INAH 耐性株の population 構成の不均一性のために耐性検査の結果が接種菌数により変動し易いためである^{6~10)}。

材料および方法

常時排菌者で2葉以上にわたる病巣と陳旧性空洞をもつ患者16名(すなわち同一病型と考えられるもの)を対照とした。患者はすでに INAH および PAS 投与を受けた経験があるので, 今度の治療によつて起る変化を追求することを目的とした。INAH-PAS 併用の薬剤使用量は, 1例の死亡例(INAH 4.5g, PAS 700g)を除いて, INAH 20~106g, PAS 1,440~4,100g である。投与方法は INAH 1日 300mg 1週2回, PAS 8~10g 毎日法によつた。4例では INAH-PAS 併用療法後に INAH 単独投与(毎日 300mg, 総量 40~60g)を追加した。観察期間は6~16カ月で, この間隔月に INAH, SM, PAS について定量的耐性検査を行つた。本報では INAH 耐性についてのみ述べる。検査方法は文献(6~7)に述べたので省略するが, 今回の研究では, 小川(政敏)によつて喀痰前処理を5% KOH 等量とし, 8cc 分注の1% 小川(辰次)培地を使用した。治療の効果は, 喀痰中結核菌数, 赤沈, 体温, 体重, X線像から判定し, 改良, 不変, 悪化に分けた。各例の成績は紙面の都合で省略する。

成績および討論

16例の患者についての隔月の測定値は次のとおりで, 1mcg は INAH 1mcg 耐性菌含有率(生菌単位当りの%), 10mcg は INAH 10mcg 耐性菌含有率(%)を示す。INAH 100mcg 耐性菌は4例の患者で0.1%以上の含有率が少数回認められたけなので省略した。また含有率0.01%以下は0%と記載し, 95%以上は

100%と記載した。喀痰 cc 当りの生菌単位数は $10^5 \sim 10^7$ のものが殆んど全部であつた。

例 1. (改 良)

1 mcg=0-0-10-8-5-1.3-0.

10 mcg=0-0-10-0.3-0.15-0-0.

例 2. (悪化, 死亡)

1 mcg=75-18-10.

10 mcg=0.03-0-0.

例 3. (不変, 但し喀血死)

1 mcg=0-0-0-0-0-0-0-0.

10 mcg=0-0-0-0-0-0-0-0.

例 4. (改 良)

1 mcg=0-0-0.

10 mcg=0-0-0.

例 5. (悪 化)

1 mcg=100-100-100-17-62-100-78-100.

10 mcg=25-30-67-3-5-100-35-23.

例 6. (悪化, 死亡)

1 mcg=60-100-63.

10 mcg=10-2-1.

例 7. (不 変)

1 mcg=0-0-0.

10 mcg=0-0-0.

例 8. (悪 化)

1 mcg=10-1.5-0.6-5-2-6.

10 mcg=1.3-1.5-0.6-8-2-0.4.

例 9. (不 変)

1 mcg=0-5-4-0.7-6-2.

10 mcg=0-3-0.7-0.01-0.1-0.

例 10. (不 変)

1 mcg=0-0-0.04-0.5-0.

10 mcg=0-0-0.04-0.5-0.

例 11. (改 良)

1 mcg=2-0.2-0-0.45-1.3-0.12-2.3-0.16-0.

10 mcg=0-0.15-0-0.3-0.6-0.08-0.65-0-0.

例 12. (不 変)

1 mcg=0-0-0-0-7.

10 mcg=0-0-0-0-0.4.

例 13. (不 変)

1 mcg = 0.03—0—0—0—0—2.5—2—3—7.

10 mcg = 0—0—0—0—0—2—0.4—0.22—0.4.

例 14. (不 変)

1 mcg = 4—0—0.06—0.01—0—2—0.6—4.

10 mcg = 0—0—0—0—0—0—0.3—0.1.

例 15. (改 良)

1 mcg = 2—0.01—0—0—1.3—0—0.

10 mcg = 0—0—0—0—0.7—0—0.

例 16. (改 良)

1 mcg = 51—100—15—18—30.

10 mcg = 1.6—30—0.5—0—0.

例 10, 12, 13, 14 では後半 3~4 カ月間, INAH 300 mg の単独連日投与が行われた。また例 2 は 3 者併用例なので以下の成績から除く。従つて以下症例数 15 例となる。

(1) INAH 耐性株の population 構成

INAH 耐性菌含有率は上記のように動揺が多い。この原因としては、測定誤差、菌排泄源の変動が考えられるが、同時に測定した SM 耐性菌の含有率は比較的動揺が少ないので(第 2 報), INAH 耐性株そのものの性質による可能性が多いように思われる。*In vitro* で分離した INAH 耐性株でも population 構成は不均一で動揺が多い⁸⁻¹⁰⁾。このような INAH 耐性菌含有率の動揺は、観察期間が短い場合は INAH 耐性菌の減少消失とみなされる可能性が多い。また INAH 耐性菌の含有率が案外小さいことは、非定量的方法で検査した場合含有率が同じでも、接種菌数が減じると耐性菌数の減少と誤断される可能性が比較的多いことを示している。従つて耐性の減少の問題を routine method で取り扱うことは妥当ではないように思われる。

(2) INAH-PAS 療法中の INAH 耐性菌含有率の推移

INAH 10 mcg 耐性菌の含有率は少ないことが多いので、INAH 1 mcg 耐性菌(1 mcg R)含有率の推移を観察の対照とすると次の型に分けられる。

(i) O-O 型。観察期間中 1 mcg R が終始 0% であつた例。(例 3, 4, 7)

(ii) O-R-O 型。1 mcg R 含有率が 0% から数% まで上昇し、後再び 0% に減じた例。(例 1, 10)

(iii) R-O 型。観察期のはじめに既に 1 mcg R が相当率存在していたが、治療中 0% に減じた例。(実例なし)

(iv) R-R 型。観察開始時既に 1 mcg R が相当率存在しており、それが持続した例。(例 5, 6, 8, 16)

(v) O-R 型。はじめは 1 mcg R 含有率が 0% で

あつたが、治療開始後に相当%出現した例。(例 9, 12, 13)

(vi) R-O-R 型。観察開始時既に相当%の 1 mcg R が存在していたが、治療中に 0% に減じ、後再び増加した例。(例 11, 14, 15)

佐藤⁹⁾は INAH 投与中の患者 5 例中 3 例に、石川¹¹⁾は routine method ではあるが患者 12 例中 4 例に、INAH 投与中既に INAH 耐性菌の消失を認めたと報告しているが、吾々の成績でも類似の現象を 2 例(15 例中)に認めた(O-R-O 型に当る)。しかし一方 R-O-R 型として示した 3 例では INAH 耐性菌は一時消失しても後に再び出現している。従つて、INAH 耐性菌の減少乃至消失は一時的のものである可能性が多い。このように考えると、先の O-R-O 型の 2 例も INAH 耐性菌の消失例と簡単に考えるわけにはゆかず、消失を積極的に支持するわけにはゆかない。むしろ、この INAH 耐性菌含有率の動揺を、*in vitro* で観察される INAH 耐性株の不均一性および耐性菌含有率の動揺と結びつけた方が考え易いように思われる⁸⁻¹⁰⁾。

ただし、INAH 投与中止後の INAH 耐性菌含有率の減少は別個の問題と考えるべきである。

(3) INAH 1 mcg 耐性菌含有率の推移と INAH-PAS 療法の効果との関係

前述の推移型式と INAH-PAS 療法の効果との関係は次の通りとなる。

(i) O-O 型。改良 1, 不変 2, 悪化 0。

(ii) O-R-O 型。改良 1, 不変 1, 悪化 0。

(iii) R-O 型。改良 0, 不変 0, 悪化 0。

(iv) R-R 型。改良 1, 不変 0, 悪化 3。

(v) O-R 型。改良 0, 不変 3, 悪化 0。

(vi) R-O-R 型。改良 2, 不変 1, 悪化 0。

この中で問題となるのは O-R 型で、これを詳しくみると、例 9 は第 1 回の検査時だけ INAH 1 mcg 耐性菌含有率が 0% で、以後は 0.7~6% となつているので広義の R-R 型に入れる方がよい。また例 12 は最後の 1 回だけが 7% で、あとは 0% なので治療効果と関係ずけて考える時は広義の O-O 型に入れた方がよい。例 13 は後半の 4 回(6 カ月)の間含有率 2~7% となつているので、治療効果判定時の前 6 カ月は R-R 型で推移しているわけで、R-R 型に入れて考える。このように考えると、効果の判定前 6 カ月の INAH 1 mcg 耐性菌含有率の推移と INAH-PAS 療法の関係は、R-R 型とそれ以外の 2 型に分類することができる。

(A) INAH 1 mcg 耐性菌含有率が持続的に(6 カ月以上)大凡 1% 以上で推移する例。

改良 1 (例 16), 不変 2 (例 9, 13), 悪化 3 (例 5,

6, 8)。計 6 例。

(B) その他のもので、INAH 1 mcg 耐性菌含有率が 0% で推移するか、INAH 耐性菌が存在しても、一過性に 0% まで含有率がおちることがある例、すなわち耐性菌含有率の推移に Remission のある例。

改良 4 (例 1, 4, 11, 15), 不変 5 (例 3, 7, 10, 12, 14), 悪化 0。計 9 例。

もし治療効果の改良を +1, 不変を 0, 悪化を -1 とし数的に表現すると、(A) と (B) の治療効果の平均は、夫々の算術平均として次のようになる。

$$(A) \quad -2/6 = -0.334, \quad \sum d^2 = 3.31, \quad N-1=5.$$

$$(B) \quad +4/9 = +0.445, \quad \sum d^2 = 2.21, \quad N-1=8.$$

$$V_A = 0.661, \quad V_B = 0.276, \quad F = 2.39 < F_{8,5}(0.05) = 3.69$$

$$V = 0.425, \quad s = 0.652$$

$$t = \frac{0.445 - (0.334)}{0.652 \sqrt{\frac{1}{9} + \frac{1}{6}}} = 2.33$$

$$t \ 5\% (8+5=13) = 3.16 < 2.33$$

従つて (A) と (B) との治療効果は信頼度 95% で有意の差がある。すなわち、INAH 1 mcg 耐性菌含有率の推移の型と INAH-PAS 療法の治療効果の間には密接な関係があり、(A) では (B) より効果が少なく、悪化例が多く、(B) では効果が大きく改良例が多いと言えよう。

(4) INAH 1 mcg 耐性菌含有率の平均値と INAH-PAS 療法の効果との関係

各例における INAH 1 mcg 耐性菌含有率には動揺があるので、その平均値を計算して、それと臨床効果の関係をみると次の通りとなる。() に INAH 1 mcg 耐性菌含有率平均値を示す。

改良 5 例 (例 1 (4.76%), 例 4 (0%), 例 11 (0.71%), 例 15 (0.47%), 例 16 (42.9%)) 平均 9.8%

不変 7 例 (例 3 (0%), 例 7 (0%), 例 9 (2.94%), 例 10 (0.1%), 例 12 (1.4%), 例 13 (1.61%), 例 14 (1.32%)) 平均 1.1%

悪化 3 例 (例 5 (82.2%), 例 6 (74.7%), 例 8 (4.17%)) 平均 53.7%

すなわち、悪化例では含有率が高くなつてはいるが、一方改良例は不変例よりも高い。含有率が高くても例 16 のように改良するものもある。治療効果との関係は、INAH 耐性菌含有率の % の大小よりも、含有率の動的推移の方が関係が深いように思われる。なお治療効果には PAS の効果も関係していると考えられるが、第 3 報に述べたように PAS 耐性菌含有率と治療効果の間には密接な関係はない。INAH-PAS 併用療法の効果は主として INAH 耐性と関係していると思われる。

また INAH 1 mcg 耐性菌含有率が高くて悪化したの

は、3 例中 2 例であり、10 mcg 耐性菌含有率が高かつた 1 例も悪化したことは、INAH 耐性菌の菌力減弱 (12, 13) を人体内の実際の問題としては、あまり期待できないように思われる。しかし例 16 のように含有率が常に 10% 以上で改良した例の存在は注目される。

総括

重症結核患者 15 名について喀痰中結核菌の population 構成の分析を行った。すなわち、SM, PAS, INAH の 0, 1, 10, 100 mcg の各濃度について、総生菌数当りの耐性菌含有率を検査した。本報では第 1 報とともに、INAH-PAS 併用療法中の INAH 耐性菌含有率の変化について報告する。

(1) INAH-PAS 併用療法中の INAH 耐性菌含有率は、治療が長期にわたつても低率にとどまっている。INAH 10 mcg 耐性菌含有率が 10% 以上で持続した例は 1 例しかなかつたし、INAH 1 mcg 耐性菌含有率が 10% 以上で持続した例も 4 例しかなかつた。終始 0% にとどまつた例は 3 例であつた。

INAH 毎日 300 mg 連日投与 3~4 カ月の 4 例でも INAH 1 mcg 耐性菌含有率は 10% を越さなかつた。

INAH 耐性菌の含有率が低率にとどまっていることは、routine method で INAH 耐性菌の減少消失を論じることには危険が多いことを考えさせる。

(2) INAH-PAS 併用療法中に INAH 1 mcg 耐性菌含有率が一時的に 0% になることがあつても、後に再現した例が 3 例あつた。従つて INAH 投与中に耐性菌含有率が 0% になつても、一時的消失と考えた方が妥当であると考えられる。

(3) INAH-PAS 併用療法の臨床効果と喀痰中 INAH 1 mcg 耐性菌含有率の推移の型との間には密接な関係が認められたが、含有率平均値 (%) との間には密接な関係は認められなかつた。INAH 1 mcg 耐性菌含有率が持続的に 1% 以上である例と、その他の例 (INAH 1 mcg 耐性菌含有率が相当高くても、一過性に 0% までの低下を示す例および含有率が終始 0% である例) との間には治療効果に有意の差があつた。すなわち前者に悪化が多く、後者に改良が多かつた。

(4) INAH 耐性菌を高率に含んだ 3 例中 2 例は治療にもかかわらず悪化した、1 例は好転した。

御指導を受けた勝沼六郎荘長と名大 日比野進教授に謝意を表す。また研究室助手 河西栄文氏の御協力を感謝する。

文 献

- 1) TOMPSETT, R.: Am. Rev. Tuberc., 70: 91~101, 1954.

- 2) 小酒井望, 三上次郎, 中島三郎, 武正勇造, 石川哲也 : 結核, 29 : 6~9, 1954.
- 3) 佐藤直行 結核, 29 : 393~397, 1954.
- 4) 佐藤直行 結核, 30 : 310~314, 1955.
- 5) STEWART, S. M.: Am. Rev. Tuberc., 73:390~405, 1956.
- 6) 東村道雄, 河西栄文 : Chemotherapy, 4 : 227~231, 1956.
- 7) 東村道雄, 河西栄文 Chemotherapy, 4 : 232~235, 1956.
- 8) 東村道雄, 三浦幸二, 畔柳久男, 野田用, 安保孝 : J. Antibiotics, Ser. B, 9:72~76, 1956.
- 9) 東村道雄, 三浦幸二 : Annual Report of Jap. Ass. f. Tuberc., 2 : 1~5, 1957.
- 10) 三浦幸二 : 結核, 31 : 616~620, 1956.
- 11) 石川哲也 : 結核, 30 : 183~189, 1955.
- 12) MIDDLEBROOK, G. and COHN, M. L.: Science, 118 : 297, 1953.
- 13) BARNETT, M., BURSHBY, S. R. M. and MITCHSON, D. A.: Lancet, 264 (No. 6755):314~320, 1953.