

(11) 化学療法下に於ける肺結核と骨
関節結核を併発せる場合の結核
菌の耐性発現状況について

佐藤 二郎

国立広島療養所整形外科

抗結核剤投与中の同一患者で、肺結核と骨関節結核を併発し、結核菌を証明した症例について、耐性菌の発現状態を比較検討した。

培養法は 1% KH_2PO_4 培地を用い間接法に従い、対照の充分殖える時期をもつて判定した。薬剤の濃度は、SM と PAS は 3, 10, 100, 1,000 mcg/cc とし INAH では 0.1, 1, 10, 100 mcg/cc の 4 段階とした。

成績：昭和 31 年 1 月に整形外科が開設され、現在迄に骨関節結核患者 241 例で、そのうち、同一患者で肺結核を併発しているものは 51 例を示す。更に、肺結核と骨関節結核で同時期に結核菌を証明し得たものは僅か 8 例に過ぎない。

まず、肺結核に於ける昭和 31 年 1 月以降の、耐性菌発現状況は SM 耐性菌の発現率は喀痰内検数 8,307 例中 6,385 例 76.8% を示す。それに反し、骨関節結核では 97 例中 46 例 47.4% を示し低率であることが伺われる。又、100 mcg 以上の耐性に於いてはその差が著明である。次に PAS の耐性菌発現率は喀痰では 8,307 例中 4,731 例 59.9% で、骨関節結核では 97 例中 28 例 28.9% で、これまた骨関節結核が肺に較べ低率である。

尚、INAH に於いて喀痰は 8,022 例中 3,995 例 49.8% で、骨関節結核は 97 例中 31 例 31.1% であり、これまた骨関節結核の方が低い耐性である。又、本学会東日本支部第 2 回総会に於いて、慈恵医大整形外科教室の高山及び演者が報告した成績は、SM の耐性菌発現率は 57.5%、PAS 33.3%、INAH 22.5% を示し、略々同じ様な成績で、各薬剤共喀痰に較べ骨関節結核の耐性菌の発現率は低い事が伺われる。又、薬剤の高い耐性に於いてその差が甚しい感をみ、興味ある問題と思う。

さて、同一患者で同時期に肺結核と骨関節結核に於いて、それぞれ結核菌を証明した患者 8 例について比較するに、SM 耐性菌の発現状況は喀痰中では 1 例を除きすべて耐性を獲得しているが、骨関節結核では 8 例中 5 例は耐性を獲得していない。完全耐性では喀痰 6 例で、骨関節結核は 2 例にすぎず、すべて骨関節結核の方が発現率が低い。尚、喀痰と骨関節結核の各 SM 濃度の段階の比較をすると、2 段階以上違うものは 8 例中 5 例を示す。即ち、2 段階違うものは 3 例、症例 1, 6, 7 で、又、3 段階に及ぶものは 2 例、症例 2, 8 に認める。尚、各材料

共耐性を示さなかつた 1 例、症例 5 は化学療法が 3 カ月の短期間のものである。

次で、INAH について喀痰内では 8 例中 5 例に、又、骨関節結核では 8 例中 4 例の耐性例を認める。両者同じ成績であつたものは 4 例を示すが、共に耐性を獲得しないものは 3 例で、そのうち 2 例は INAH 未使用例である。又、1 段階違うものは 2 例、症例 1, 6 で、2 段階違うものは完全、不完全共に症例 7 の 1 例である。症例 7 にみる如く、約 1 年 8 カ月に亘つて INAH の使用に及んだものであるが、喀痰では 1 mcg/cc の完全耐性を示し、不完全耐性では 10 mcg/cc を示しているに反し、骨関節結核では 0.1 mcg の不完全耐性を示したに過ぎない。以上 INAH についても SM と同様に骨関節結核の方が発現率が低く、しかも又、喀痰より高い耐性を獲得したものはない。

次に、PAS について、骨関節結核ではすべて耐性を獲得したものはない。それに反し、喀痰では 8 例中 6 例に耐性を示している。又、完全耐性では両者間で 2 段階違うものは 2 例、症例 1, 8 で、不完全耐性では 2 段階は 2 例、3 段階に及ぶものは 1 例を認めている。尚、両者共同ように耐性を獲得しないものは化学療法期間の短い 2 例である。

PAS に於いても、これまた、骨関節結核の方が低い耐性と伺われる。

以上の如く、骨関節結核 241 例のうち同一患者で肺結核と骨関節結核同時に併発し結核菌を証明し得たものは 8 例にすぎない。

SM, INAH, PAS 共に喀痰に較べ骨関節結核の耐性菌発現状況は低率であり、高度の耐性を獲得したものはない。

【追 加】 三好 邦達（慈恵医大整形外科）

吾々も過去数年来、骨関節結核の耐性菌についての検索を行なっているが、その耐性発現状況は肺結核の場合に比し低率である。この原因について、菌存在部位の環境の相異、その他を考え、この点について追究するため、同一例で冷膿および喀痰から同時に耐性菌を証明し得る症例を求めていたが、なかなか得難いものであり、その点演者の報告を極めて興味深く聞いた。吾々も 1 例同様の症例を経験したが、この例では冷膿と喀痰の間に耐性の差を殆んど認め得なかつた。しかし本例は肺結核の発病が古く、骨関節結核発病以前に既に喀痰から耐性菌を証明したものであり、あるいは、肺に於いて既に耐性を獲得した菌により骨関節結核を発病したのではないかと思われた。

【追 加】 東村 道雄（国療大府荘）

肺空洞に比較して、骨病巣の菌集団の大きさが一般に

小さいのであるが、耐性菌集団出現が遅いまたは低いということは、細菌遺伝学的見地から当然と考えられる。なぜなら、化学療法の対象となる菌集団が大であれば(同一株の場合)、耐性突然変異菌数が多いからである。もちろん、空洞と骨との条件の差の影響もあるかもしれない。

(12) 整形外科領域に於ける難治性瘻孔に対する Prednisolone と化学療法剤の併用効果について

慈恵医大整形外科	大戸輝也・三好邦達
	本多量一
飯田市立病院整形	高山 瑩・吉永栄男
国立松本病院整形	井上 仁・朝日弘正
国立栃木療養所整形	大島 襄

長期間にわたり混合感染を有する骨関節結核瘻孔例及び慢性骨膜骨髓炎瘻孔例のいわゆる難治性瘻孔に、各種化学療法剤を投与すると共に、Prednisoloneを併用して経過を観察した。投与法、臨床症状、血液と尿所見、肝機能検査、膿汁の性状、細菌学的所見(グラム染色、螢光法、血液寒天培地、SABOURAUD 培地、嫌気性培養、感性検査、コアグラゼテスト)、病理組織所見及び副作用等を詳細に検索した。成績は多数例に赤沈の好転、膿量の減少、感染菌の消失、瘻孔の縮小と閉鎖を認めた。血液、尿所見、肝機能等には著変を認めない。

副併用としては特に重大な点はなかつた。以上により骨関節結核及び慢性骨膜骨髓炎の難治性瘻孔に対してPrednisoloneと化学療法剤の併用効果を期待し得ると思う。

(13) 結核性疾患に対する副腎皮質ホルモンの使用経験

福島孝吉・清瀬 潤・玉置昭英
増田真一郎・福村 豊
三井厚生病院内科

抗炎症性ホルモンの感染症に対する影響は、感染症に対する適切充分なる化学療法と併用されるならば、よりよい治療効果が期待されるのであるが、一方本剤の応用される種々な疾患に、潜在的、偶発的に合併した感染症に対しては、潜在しているものが誘発され、増悪をみる結果となるのは衆知の如くである。我々は結核症について、副腎皮質ホルモンの使用による良好と誘発との症例を経験したので報告する。

症例は、滲出性胸膜炎8例、癒着性胸膜炎1例、結核

性腹膜炎2例、粟粒結核1例、結核性髄膜炎2例の計14例であり、誘発をみたものはネフローゼに対する治療後に結核性腹膜炎を起した1例である。

第1例。上段に抗結核剤を、次に黒い部分が副腎皮質ホルモンを示す。血沈は最下段に1時間値を示す。此の症例は比較的軽症の胸膜炎であるが、初回量プレドニゾン1日20mgで使用当日より完全に平熱化し、血沈も又使用後1週間で正常化した。又2週間後のX線像では滲出液が全く消失しているのが認められた。

第2例。同じく胸膜炎であるが、少々効果の発現は前例より遅れている。然し此の様に3日後には下熱し、かつ血沈正常化、滲出液の消失がみられる。

第3例。前例と同様である。下の点線は呼吸数を示し、此の様に滲出液の減少と共に、はげしい呼吸困難が軽快しているのがみられる。

第4例。前例同様で、プレドニゾン使用後完全に下熱した。

第5例。本例はプレドニゾン使用前、既に下熱の傾向を示していたが、使用後急速に滲出液の減少を認めた。

第6例。結核性腹膜炎であるが、プレドニゾン使用後、完全に下熱し、腹部の抵抗も急速に減少した。

第7例。妊娠直後粟粒結核を起し、中絶せずに化学療法を施行されたが、40°Cに及ぶ発熱を見たので、当院に入院した。患者は結核性腹膜炎を併発して居り、妊娠中絶及び抗結核剤によるも下熱の傾向なく、プレドニゾンの使用により漸く下熱し、腹部の抵抗も減少した。以上5例の胸膜炎、及び2例の線核性腹膜炎はいずれも急性滲出性のものであるが、プレドニゾン初回量20mg、以後漸減し、総量100~145mgで顕著な効果を見出し、下熱、血沈正常化、滲出液の消失、或は腹部抵抗の減少等の他覚的所見は勿論、自覚的所見も呼吸困難、胸痛、咳嗽、腹部膨満感等の症状は、1~3週以内に略略完全に消失している。特に下熱効果は最も著明である。

第8例。初回量15mgで開始、4日後10mgに減量した処、一旦下熱せるに拘らず、再び発熱し、20mgに増量して始めて効果があり、下熱、滲出液の減少、血沈正常化、腹部抵抗の消失がみられた。

第9例。3カ月前に発病し、高度の癒着を呈した陳旧例で、高熱を主訴とせるものであるが、メチルプレドニゾン初回1日量24mg投与により前例同様下熱した。そこで一旦中止せるに、再び発熱をみたが、其の後の継続により下熱をみている。此の例では体温の下降は顕著であつたが、血沈の正常化は得られず、使用中稍々好転したに過ぎない。又其の他の自覚症の軽快も比較的わずかであつた。

第10例。3カ月前に発病、滲出液は大量あるに拘ら

ず早期に消失したが、極めて高度の癒着を残した。又治療中2回の中断により発熱、血沈値の増悪をみている。

第11例。1カ月前の発病であるが、1日10~15mg、計70mgの使用で滲出液は完全に消失した。然し再び発熱し、第2回の総量305mgにより体温、血沈は正常化した。中止後血沈値は再び悪化の傾向を示している。

此の3例はいずれも稍陳旧性のものであるが充分な量のホルモンがゆかないうちに中止すると、滲出液は消失するが、発熱を押える事が出来ず用量と共に使用期間が大切であることを示すものである。又3例共使用中は血沈は緩慢に好転するが、中止後は再び悪化をみている。

第12例。発病後7日の呼吸困難の極めて強い粟粒結核に使用した場合であるが、発熱、呼吸困難に著効を示している。

第13例。発病後10日の結核性髄膜炎であるが、総量160mgで、発熱、全身症状に著効がみられた。本例もホルモンの中断により一時的な発熱をみている。

第14例。発病後3カ月の陳旧性の結核性髄膜炎である。意識障害、全身症状、髄膜刺激症状等は、最初1日20mg、計195mgのプレドニゾロン使用により、急速に好転、下熱、髄圧正常化と共に意識の回復をみたが、減量した使用後半には少々悪化の傾向があつた。第2回目は更に大量の620mgを用いて再び軽快をみている。

以上2例の結核性髄膜炎では、下熱、髄圧の正常化がみられる。

第15例。ネフローゼに1,850mgの大量のプレドニゾロンを使用した。使用途中より利尿がつき、使用終了後、著明な腹水、浮腫の減少がみられた。然し終了翌日より39°Cに及ぶ弛張熱がつづき、原因不明であつたが、副腎皮質ホルモンによる潜在性感染症の増悪を疑い、オレアンドマイシン、クロロマイセチンを使用した所、一旦下熱をみた。然し以後微熱があり、時々高熱を発生し、かつ腹水の消失したあとでは、左上腹部に抵抗を認め、結核性腹膜炎であることが判明し、SM療法を行なつた所、果して完全に下熱し、腹部の抵抗も消失した。

此の症例はネフローゼ治療の目的で大量のホルモンを使用し、ネフローゼには卓効をおさめたのであるが、偶発的に潜伏していた結核性腹膜炎が誘発され、かつホルモン使用中は、いささかも発熱を呈さず、ホルモンの中止と共に初めて高熱を発生したものである。かくの如く、副腎皮質ホルモンの使用は潜在性の感染を不顕性に誘発せしめるもので、使用に際し常に念頭におかねばならない事柄である。

(14) 重症肺結核に対する4者併用療法

藤岡万雄・吉田文香・杉浦宏政
平嶋信子・塩塚正一・下坂正次郎
西山寛吉・真嶋東作

埼玉県立小原療養所

我々は入院中の重症肺結核患者60例を対象とし3者併用、3者+Sulfisomidine併用、INH・PAS併用の3種の化学療法を実施し、その臨床経過を6カ月間に亘り比較検討してみた。

化学療法はSM、PAS、INHに対する耐性がSM10mcg、PAS10mcg、INH1mcg完全耐性に達しないものには主として3者併用を、又それらの耐性度をこえるものには3者+Sulfisomidine併用の4者併用を行なつた。更に耐性度に関係なくINH・PAS併用例についても検討した。

対象例は全例が重症例で学研分類にて基本型F、NTA分類にて重症(Far advanced)に相当している。学研による空洞の分類及胸式分類も、当然の事ながら耐性度の高い4者群に硬化壁空洞及VIIC型が多くなっている。

臨床成績

成績の判定は学研の効果判定規準に従つた。尚3者を比較検討するにあたり3者併用群より初回治療或は殆ど初回治療と同様のもの10例をのぞいた19例を3者陳旧例として別に示した。

喀痰中結核菌塗抹成績

3者陳旧例では初めより陰性をのぞく14例中5例が陰性化、不変7、増加陽性化各1であり、4者群では陰性化1、不変12、増加1例であつた。INH・PAS群では陰性化2、不変7、陽性化1であつた。

培養成績：3者陳旧例では初めより陰性、不検をのぞく15例中陰性化6、減少1、不変7、増加1であり、4者では15例中陰性化減少各1、不変12、陽性化1である。INH・PAS群では13例中陰性化2、減少1、不変9、増加1であつた。塗抹培養共に耐性度の低い3者群で改善率が良い様である。

X線像

X線像の改善度は3者全例29例中11例(37.8%)であるが3者陳旧例では19例中3例(15%)であつた。4者では16例中4例(25%)、INH・PAS群では15例中2例(13%)である。

悪化例は3者2、4者1、INH・PAS2であつた。

空洞の改善度は3者全例56中25(44.6%)、3者陳旧例35中12(31.4%)。4者35中7(20%)INH・PAS

26 中 7 (26.8%) であり, Background にほぼ比例した成績が得られた。

体温, 体重: 共に改善例が 3 者に多く不変例が 4 者が多い。

赤沈: 3 者例で改善が多く, 4 者及び INH・PAS では不変例が多い。耐性症例には改善が少かつた。

咳嗽・痰

他の臨床症状と同様に, 3 者例に改善多く 4 者及び INH・PAS では不変が多い。

耐性の推移

SM・PAS・INH の各耐性の推移を 3 者群 9 例, 4 者群 13 例, INH・PAS 群 6 例について観察することが出来た。

SM 耐性では特別な差異はみとめられない。PAS 耐性では 3 者群 9 例中 4 例が上昇しているが 4 者群では 13 例中上昇 1 例下降 3 例であつた。INH・PAS 群では 6 例中上昇 1 例であつた。

又 INH 耐性では 3 者群 9 例中上昇 3 例, 4 者群 13 例中上昇 3 例下降 1 例, INH・PAS 群 6 例中上昇 3 例であつた。

副作用その他

観察期間 6 カ月間に特別な合併症を示したものなく, 4 者群で胃腸障害にて PAS のみ中止した例が 1 例であつた他は副作用はみられなかつた。特に 4 者群では血算, 血液像, 腎機能検査を月 1 回行なつたが問題となる様な異常成績はみられなかつた。

総 括

3 種の化学療法を行なつた入所中の重症肺結核患者 60 名を対象としてその 6 カ月間の臨床経過を観察検討した。

化学療法は薬剤耐性によつて SM 10 mcg, PAS 10 mcg, INH 1 mcg 以上のものに 3 者+Sulfisomidine 併用, その耐性度に達しないものに 3 者併用を行なつた。

更に耐性度と関係なしに INH・PAS 併用例の成績も比較した。

臨床症状の改善度は一般に耐性度の低い 3 者群が良い様であつたが悪化は殆ど差がなく X 線像の改善度は 3 者陳旧例 15%, 3 者+Sulfisomidine 併用 25%, INH・PAS 併用 13% となり, 3 者+Sulfisomidine 併用が稍優れていた。

又耐性の推移を検討した結果, 3 者+Sulfisomidine 併用の場合 PAS, INH 耐性に於いて下降例がみられ上昇例も比較的少い様であつたが, これは尚検討を要すると考えられる。

〔誌上発表〕

(15) Kanamycin の作用機序に関する実験的研究 第 2 報 鳥型結核菌による C₄-Dicarboxylic acid および Diamine の酸化におよぼす Kanamycin の影響について

伊藤文雄・青木隆一・林 昭

阪大堂野前内科

〔研究目標〕; さきにわれわれは, Kanamycin (以下, KM と略) の作用機序について, Streptomycin (SM) のそれと比較検討する目的で実験を行ない, 鳥型結核菌による Benzoic acid, Niacin および Malonic acid の適応的酸化を著明に阻害することを報告したが, 今回はさらに KM が鳥型結核菌の C₄-Dicarboxylic acid および Diamine の酸化を阻害することを見出した。

〔研究方法〕; 鳥型結核菌竹尾株感菌, SM 耐性菌 (SM 2,000 µg/ml 以上) および KM 耐性菌 (KM 2,000 µg/ml 以上) を, 生理的食塩水に湿菌量約 30 mg/ml になるように再浮遊させたものを生菌液とした。緩衝液としては M/5 磷酸緩衝液 (pH 7.0) をもちい, 前述生菌液 1.0 ml と KM 最終 50~300 mcg/ml とを 30 分間予振せる後, 基質として C₄-Dicarboxylic acid (Malate, Fumarate および Succinate) および Diamine (Putrescine) を 5~20 µM 添加して反応せしめ, 酸素消費量をワールブルグ検圧計にて測定した。

〔研究結果〕

1) KM は鳥型結核菌による C₄-Dicarboxylic acid (Malate, Fumarate および Succinate) の酸化を最終 300 µg/ml の濃度で強く阻害し, その阻害の程度は SM に比しやや強いように思われる。

2) SM 耐性鳥型結核菌による Malate の酸化は, 最終 300 µg/ml の濃度の SM により全く阻害されないが, 同濃度の KM により著明に阻害される。一方, KM 耐性鳥型結核菌の場合は, SM により阻害を受けるが, 逆に KM によつては全く阻害されない。

3) 鳥型結核菌による Diamine (Putrescine) の酸化は, 最終濃度 300 µg/ml の KM により著明に阻害され, しかもその阻害は C₄-Dicarboxylic acid の場合と同様 SM よりやや強いように思われる。

4) 最終 300 µg/ml の濃度の KM は, SM 耐性鳥型結核菌による Putrescine の酸化を中等度に阻害するが, 同濃度の SM は全く阻害しない。また, KM 耐性菌の

場合、KM の阻害は認められないが、SM の阻害も軽度である。しかし、比較的培養日数の長い KM 耐性菌を用いると SM の阻害は中等度に認められる。

(16) Kanamycin を中心とする人型結核菌の交叉耐性に関する研究 第 2 報

東村道雄・野田 用・山本昌邦

林 光男・安保 孝

国立療養所大府荘

東 村 純 雄

岡山大学医学部砂田外科教室

前報（医学と生物学，50：4～7，1959）につづいて、併用療法の基礎として人型結核菌の交叉耐性を研究した。交叉耐性の定義として，“A 剤耐性菌の B 剤感受性低下”と言う本来の定義の他に，“A 剤耐性菌における B 剤耐性への突然変異率増加”も広義の交叉耐性に加えられる。何故なら両者ともに B 剤の化学療法効果を減退させるからである。本報では、この両面から交叉耐性を観察した。

実験材料及び方法

人型結核菌 H₃₇Rv 株及び青山 B 株を用いたが略同様の成績が得られた。培地は 1% 小川培地を使用した。厳密な耐性度（感受性）の比較は接種菌量を同一にしてはじめて達せられるので、本実験では接種菌量を actual count 可能な 150 生菌数以下の small inocula とし、その際の集落形成可能な最高濃度で耐性度を表わした。突然変異率は突然変異菌対総生菌数の比を index として代用した。なお、1% 小川培地で接種菌量を一定にすれば安定した成績が得られることは既報した（医学と生物学，49：87，1958；50：4，1959）。KIRCHNER 培地を用いても接種菌量を一定としなければ、耐性度が接種菌量により動揺するので信頼すべき結果は得られない（結核，33：815，1958）。

実験成績

(1) 感受性（耐性度）。Viomycin (VM) 耐性菌の Kanamycin (KM) 耐性度は約 2 倍になつてゐるが、この逆は成立しない。KM 耐性菌の SM 耐性度は 2～3 倍になつてゐるが、この逆は成立しない。従つて SM, KM, VM の間に、VM→KM→SM の方向に部分的な一方向的交叉耐性が成立する。KM 耐性菌には中間的と高耐性菌とがあるが、SM 耐性度は著差がない。SM 耐性菌の KM 及び VM 耐性度は感性菌 (nonmutants) に略等しい。

(2) 突然変異率。VM 耐性菌における KM 耐性菌出現率は感性菌より増加している（青山 B 株で著明，H₃₇Rv 株では著明でない）。KM 耐性菌における VM 耐性菌変異率は感性菌に等しい。注目すべきことに KM 耐性菌における SM 中間耐性菌（20～40 mcg 耐性）変異率は感性菌の約 4 倍に増加している。SM 高耐性菌出現率は青山 B 株の KM 耐性菌では著変がなかつたが，H₃₇Rv 株の KM 高耐性菌では著増していた。SM 耐性菌における KM 耐性菌及び VM 耐性菌変異率は感性菌と略同率である。

(3) SM, KM, VM の核酸沈澱能。SM が核酸特に DNA を沈澱することは既に報告されているが、著者らは KM 及び VM も核酸を沈澱することを見出した。しかも SM と異なり、DNA のみならず RNA をもよく沈澱させることは注目される（測定は diphenylamine 法及び orcinol-HCl 法。比濁も併用）。この核酸沈澱は 3 者ともに pH 上昇（アルカリ側）、燐酸塩増加、金属イオン増加によつて阻害された。鳥型結核菌から抽出された核酸も KM 及び VM により沈澱された。

(4) SM, KM, VM の抗菌力に影響する諸因子。これら 3 剤の鳥型結核菌発育阻止作用は pH、燐酸塩濃度、金属イオン濃度により影響された。但し pH の効果は核酸沈澱の場合と逆であつた。

結 論

人型結核菌の交叉耐性を感受性の面から観察すると、VM 耐性菌の KM 感受性が低下しており、また KM 耐性菌の SM 感受性も低下しているが、これらの逆の関係は認められない。また突然変異率の面からみても、VM 耐性菌における KM 耐性菌変異率が増加し、KM 耐性菌における SM 耐性菌変異率も増加している。しかし、この逆の関係は認められない。すなわち SM, KM, VM の 3 剤耐性に関しては、VM→KM→SM の方向の流れの一方向的交叉耐性が認められる。従つて化学療法の施行順序としては、この逆の順序、すなわち、SM→KM→VM の順序に使用することが合理的である。逆の VM→KM→SM の順序では耐性の成立が速かで不利である。但し一方向的交叉耐性であるために、これら 3 剤間の併用は差支えないと考えられる。

KM 及び VM に核酸沈澱作用があり、しかも DNA 及び RNA をともによく沈澱させる点は注目に値する。また核酸沈澱作用及び抗菌作用にたいする pH、燐酸塩、金属イオンの影響も観察した。

（補遺。上述の一方向的交叉耐性は化学療法と直接関係する人型結核菌に関するものであるが、鳥型結核菌（獸調株）では一方向的交叉耐性は VM と KM の間には成立するが、KM と SM の間には成立しない。同じ Myco-

bacterium でも species が異なると交叉耐性の様相が異なることは注目される。)

[誌 上]

(17) Kanamycin 耐性に関する研究

立花 暉夫・河村洋太郎・伊藤 文雄

阪大堂野内科

日常の臨床耐性検査における KM 耐性の問題を KM 自然耐性菌の分布の面より考察した。KM 未治療の肺結核患者の喀痰中結核菌 62 株を at random に選び、KM 10 mcg/cc, 5 mcg/cc, 2.5 mcg/cc, 1.25 mcg/cc, 0.625 mcg/cc および薬剤非含有の 10% 人血清加 KIRCHNER 寒天培地を用いて、 10^{-8} mg 接種で、37°C, 4 週間培養後判定した。その結果は、10 mcg/cc で発育を認めたものは 1 例もなく、5 mcg/cc で 4.8%, 2.5 mcg/cc で 21.0%, 1.25 mcg/cc で 45.2%, 0.625 mcg/cc で 67.7% が発育を認めた。然し、薬剤非含有培地と同程度の発育を認めたもののみをとると 10 mcg/cc, 5 mcg/cc 共に 1 例もなく、2.5 mcg/cc で 4.8%, 1.25 mcg/cc で 17.7%, 0.625 mcg/cc で 51.6% であった。以上の結果より、日常の臨床耐性検査の下限値としては 5 mcg/cc をとるのが適当ではないかと考える。

次に、増量継代法によつて、試験管内で KM 耐性を上昇せしめ、他種抗結核剤併用による KM 耐性上昇阻止効果を検討した。10% 牛血清アルブミン加 DUBOS 液体培地を用いて、KM 100 mcg/cc より倍数希釈した各濃度の KM を含む薬剤単独培地と、これに sublethal な濃度の他種抗結核剤、即ち SM 0.25 mcg/cc, INH 0.025 mcg/cc, PAS 0.1 mcg/cc, Sulfisoxazol 6.25 mcg/cc を加えた薬剤併用培地を調製し、人型結核菌 H₃₇Rv 株 0.1 mg を接種し、37°C に培養し、2 週後に判定して、薬剤非含有培地と同程度に発育を認めた薬剤加培地より 0.1 cc を、更に高濃度の薬剤を含む培地に移植し、第 2 代の継代とし、以後同様にして 5 代迄継代を続けた。其の結果は、KM 単独では 4 代で 100 mcg/cc 耐性となつたが、SM, INH 併用によつては著明な KM 耐性上昇阻止効果を認めず、これに反して PAS 併用によつて著明な阻止効果を認め、Sulfisoxazol 併用によつても或程度の阻止効果を認めた。同様の実験条件で、SM 耐性を上昇せしめ、PAS 併用による SM 耐性上昇阻止効果を検討したが、PAS 併用により著明に SM 耐性上昇が阻止され、PAS 併用による KM 耐性上昇阻止効果と同様の結果を得た。

結 論

1) KM 自然耐性菌の分布の面からのみ考えれば、日

常の臨床耐性検査における KM 耐性の下限値としては、5 mcg/cc が適当ではないかと考える。

2) 増量継代法による試験管内での KM 耐性上昇は、PAS 併用により著明に阻止され、Sulfisoxazol 併用によつても或程度の阻止効果をみた。SM, INH 併用によつては著明な阻止効果が認められなかつた。

(18) 肺結核患者における Kanamycin 耐性結核菌発現の臨床的研究

(附、SM-PAS-INAH-Kanamycin-Cycloserine 5 者併用療法)

東村道雄・安保 孝・山本昌邦

国立療養所大府荘

一般に結核菌薬剤耐性の測定値は接種菌量によつて動揺するが Kanamycin (KM) 耐性検査の場合比較的著明である。従つて正確な耐性検査のためには一定接種菌量、すなわち実用的には 150 viable counts 以下の小菌量 (small inocula) を用いることが必要である。この方法を以下 actual count 法と呼ぶ。Actual count 法を用いれば KM 耐性検査を 1% 小川培地で行い得る。(KM 耐性検査を小川培地で行えないとするのは接種菌量を無視したために起つた誤解である。) 本報では 1% 小川培地と actual count 法 (医学と生物学, 49: 87~90, 1958; 51: 55~58, 1959) を用いて KM 耐性検査を行ない、KM 耐性菌発現の様相について報告する。

1. 既報の吾々の KM 耐性直接検査法により、KM 未使用患者 11 名の KM 耐性度を検すると何れも KM 20 mcg 以下の値であつて、KM 50 mcg に発育可能なものはなかつた。

2. SM-PAS-INAH 3 重耐性患者 4 名に、SM-PAS-INAH-KM-Cycloserine (CS)-Viomycin (VM) 6 者併用を 3~4 カ月施行したが、治療開始後約 3 カ月で KM 50~100 mcg 耐性菌が出現した。2 名ではこれに続いて咳嗽、喀痰の増加、水泡音増大、発熱、1 日排菌数増加が起りシニューブ様症状が起きた。他の 2 名では増悪は著明ではなかつたが症状好転が止まつた。

3. SM-PAS-INAH 3 重耐性患者 2 名と、SM-PAS 2 重耐性患者 1 名、INAH 耐性患者 1 名計 4 名には、SM-PAS-INAH-KM-CS 5 者併用を 3~8 カ月施行した。方法は細菌学の理論 (日結, 17: 861~867, 1958; 総合臨床, 8: 335~347, 1959) に基き、SM-KM-CS は 1 週 2 日同時に投与し、INAH, PAS は毎日法とした。これら 4 例とも過去に化学療法を繰返し受け、更に少くとも 3 カ月は 3 者併用を受けて菌陰転が起らなかつた例である。この内 2 名は約 3 カ月後に KM 100 mcg 耐性

菌が出現し1例ではこれとともに症状悪化が起つた。3重耐性でない他の2名では5者併用約1カ月で菌陰転が起り、空洞の消失が認められた。

4. KM耐性菌発現時に臨床症状悪化の起つた2例に sulfisoxazole 投与を行なつた処、症状の改善が起つた。

5. 副作用。6者併用では相当の副作用(全身倦怠不快, 1例は呼吸促迫)があり, 女2名は3~4カ月で中止を余儀なくされた。5者併用では上記4名及び他の耐性追求不十分例3名計7名に3~8カ月投与を行なつて著明な副作用を認めなかつた。特に2名は5者併用で3者併用よりSMの副作用(倦怠)が軽減したと述べた。またSM-PAS-INAH-KM(SM-KMは同時注射)4者併用を3カ月以上行なつた14例でも特記すべき副作用を認めない。以上少数例ではあるが, 類似の副作用をもつSMとKMとが同時注射によつて副作用を増さないことは両者の副作用発現機作が異なることを暗示する。

6. KM耐性菌発現は一旦減少した1日排菌数が再増加する時に出現した。

KM耐性菌の発現はKM 20mcg以下耐性度から急にKM 100mcg耐性菌が出現することが多かつたし, 耐性出現例は全例まもなく100mcg耐性が表われた。従つて実用的にはKM 100mcg耐性を以つて臨床的耐性と一応みなしてよいと思われる。

結 論

(1) 1%小川培地とactual count法によるKM耐性検査は臨床症状とよく対応し, 実用に供し得ると考えられた。

(2) SM-PAS-INAH 3重耐性患者では併用を行なつても, KM耐性を阻止し難く, 約3カ月でKM耐性菌が出現する。従つてKM投与は外科療法時その他の緊急時に限るべきである。

(3) 1剤ないし2剤耐性患者で既往の化学療法で難治であつた2名に, SM-PAS-INAH-KM-CS 5者併用療法を行なつて菌陰転, 空洞消失を来し得た。5者併用療法は副作用も少ないので, 1剤ないし2剤耐性患者及び初回の重症患者に試みてよい方法と考える。また上記の sulfisoxazole の効果にかんがみ, これをPASの代りに使用してもよいと思われる。

(4) KM耐性菌の出現は1日排菌数が一旦減少して再増加する時に起つた。

(5) KMとSMの副作用の起る機作は別個のものであることが暗示され, KMとSMとの同時適用が可能であると考えられた。

(19) 肺結核に対するカナマイシンの効果

山田充堂・沢崎博次・堀江和夫

牧田 暉・渡部 滋・水谷嘉夫

関東通信病院結核科

三辺武右衛門・太 田 昇

同 耳鼻科

徐 慶 一 郎

同 検査科

昭和32年11月より同34年3月までの間, カナマイシン(KM)を使用した肺結核患者(治療期間最長12カ月, 最短3カ月)30例に続いて, 其の結果を報告する。内訳は男19, 女11, 年令別に見ると, 10代4, 20代8, 30代9, 40代7, 50代1, 60代1である。初回治療群(A)21例(男12, 女9), 再治療群(B)9例(男7, 女2), A群では, A, B型16例, C, F型5例, B群では, C, F, D型が7例, 脳成術後排菌, 肺切後遺残膿孔各1例であり, 何れもSM, PAS, INAの3者又はSMを含む2者に耐性のあるものである。KMは1g宛週2回のもA群で7例, B群で6例, 1g宛週3回のもA群5例, 2g宛週2回のもA群で7例, B群で2例, KM毎日1g使用した重症例A群に2例であつて, 何れもPAS又はINHの何れか, 或いは両者をも併用した。先づA群について見る。喀痰中結核菌の推移を見ると, 週4g使用は, 1カ月以内に減少ないし陰性化し, 3カ月には全部陰性化した。3g使用例は3~6カ月で全員陰性化した。2g使用群でも3~6カ月で1例を除いて全部陰性化して居る。以上により週4g使用例は, 3g, 2g使用例より多少早く菌が陰性になるのではないかと感じられる。が, 3~6カ月以上使用すれば何れの方法でも殆んどが陰転化する様である。喀痰量及び咳嗽回数はよく似た傾向を示すが, 1日2~3個の喀痰喀出者の様に少量の者では, 治療開始前後に著変は見られないが1日10個以上の者は1~3カ月の間に全員減少ないし消失する。体重の推移を見ると1~3カ月で殆んどの者に体重の増加が見られる。体温も1~3カ月で殆んどが下降ないし平温化し, 6カ月には全例平温化している。赤沈は初めから正常のもの8例を除くと, 3カ月で約55%, 6カ月で60%が正常化している。レ線像に就いて見ると, KM使用後満1カ月で約60%は軽度乍ら改善され, 3カ月では約28%が中等度の改善をなし, 6カ月になると1例を除いては全例軽度以上の改善が見られ, 中等度以上の改善が見られた者は約

53% である。9 カ月以上治療継続したものは更に成績が上つている。最後に此れ等の総合結果を見ると、KM 使用満 1 カ月後では軽度軽快が約 43%，3 カ月では約 76%，6 カ月になると軽度軽快以上が 88%，中等度軽快が約 24% になる。而して週 4g, 3g, 2g 使用の順に軽快の度が多少早い傾向が見られる。

再治療群について見る (B 群)。何れも SM, PAS, INA の 3 者又は SM を含む 2 者に耐性のあるものである。喀痰中結核菌は治療開始後 1 カ月で 3 例陰転、3 カ月で 3 例減少したが、9 例中 8 例は KM 使用後 3~12 カ月以内に肺葉又は肺区域切除術 6 例 (内 1 例は両側)、空洞切開筋肉瓣充填術 2 例、施行したが、1 例のみ肺膿を生じ他は総て合併症は伴わなかつた。尚お肺膿患者も再開胸肺膿閉鎖を行なつて簡単に治癒した。

此の群では喀痰、咳嗽、体重、体温、赤沈レ線像、綜合成績については、空洞症例が多く初めから硬化性の者が殆んどであつて、一応固定されているので、余り治療開始前後の変化は認められなかつたが、菌の陰転ないし減少、手術による合併症のない点では KM の効果が認められる。副作用は聴力検査によつて高音障害を認められたもの 7 例あつた。

6 カ月以内で 47 g (週 2g, IHMS 併用) 1 例, 98 g (週 4g, PAS 併用) 1 例, 9 カ月以内で 227g (毎日 1g, 3 者併用) 83g (週 2g PAS 併用) 91g (週 2g 3 者併用) の 3 例, 12 カ月以内 133g (週 2g IHMS 併用) 136g (週 2g 3 者併用) の 2 例, 計 7 例で、最後の 1 例は KM 使用前既に SM に依る聴力障害があつて漸次悪化したものである。耐性菌の出現は 2 例で、何れも KM 治療開始後常に喀痰中結核菌は塗抹で陽性であつた。両者とも KM 週 2g 3 者併用であつて、1 例は 4 カ月 36g 使用時 5mcg 完全、5 カ月 45g 使用時 10mcg 完全、7 カ月 60g 使用時 100mcg 完全、他の 1 例は 11 カ月 100g 使用時 1mcg 不完全、12 カ月 110g 使用時 5mcg 不完全の耐性度を示した。

(20) 実験的珪肺結核症に関する研究

(第 2 報)

カナマイシンを中心とした化学療法の効果について

岩 倉 秀 夫

北海道大学医学部山田内科

(主任 山田豊治教授)

緒 言

先に日本結核病学会第 9 回北海道地方会に於いて、比較的短期間珪酸塵吸入によりマウスの初期珪肺像発生を組織標本で確認し、又弱毒結核菌であつても珪肺を伴つ

た結核群は単純結核群に比して著明な病像の進行を見たことを報告した。

今回は、初期珪肺像を発生したものに結核菌を感染させ、単に結核菌を感染させたものを対照として、夫々にカナマイシン単独投与群、カナマイシン ストレプトマイシン併用投与群、カナマイシン・ヒドラジット併用投与群の 3 群に分けて治療を行ない、一定期間後屠殺して肺・脾・肝について定量培養成績及び組織標本所見を比較検討した。

実験方法

1) 粉 塵

札幌郡手稲町三菱手稲鉱山産の粉塵で、 SiO_2 の純度は 95.3% である。細塵化は北大工学部採礦科に依頼し、ボールミルにて作製した。

この珪酸塵の粒子の大きさは、 3μ 以下が 90%， 3μ 以上が 10% である。

2) 実験動物

岐阜産白色マウスを用い、粉塵吸入期間及び治療期間の前後を通じて一定の飼料で飼育し、吸入開始直前は生後 2~3 カ月で平均体重は約 22g であつた。

3) 粉塵吸入方法

実験動物を約 1m 立方大の吸入箱に入れ、箱内には大小 2 コの扇風機を装置し、箱の上部より粉塵を落して送風し、箱内にて発塵吸入せしめた。その吸入箱内の粉塵濃度を測定したところ、発塵後 5 分で 12,000~15,000/cc, 10 分で 6,000~9,000/cc, 20 分で 3,000~5,000/cc であつた。発塵動作を 1 時間 2 回 10 分宛実施し、1 日平均 4 時間週 6 日、17 週間施行した。

4) 治療方法

前処置後更に 20 日放置し、珪酸性初期変化を起したマウスと、無処置のマウスに、強毒結核菌 Ravenel 株 0.01mg を尾静脈より接種し、24 時間後より毎日 KM 2mg, SM 2mg, IMS 0.02mg を筋注にて夫々の組合せにより治療を開始し、治療開始後 15 日目、30 日目、45 日目に各群 3 匹づつ屠殺し、その各臓器につき菌の定量培養並びに組織学的に比較検討した。

実験成績

1) 実験動物の一般状態

吸入実施期間の後半に於いて、全体の 1 割に動作の不活潑化、背部立毛、脱毛が見られたが、全体に体量のやや減少化を除いては、著明な不良化は見受けられなかつた。治療期間中は体重の変動にも特異な傾向はなかつた。

2) 定量培養成績

肺、脾、肝夫々の臓器の病巣内容 0.1g をとり、滅菌乳鉢で磨砕し、1% 苛性ソーダにて 10 倍稀釈後、これの 0.1cc を小川氏培地に培養した。成績の判定は 1, 3,