

薬剤感受性とその臨床効果との関連性についての検討

—非結核性呼吸器感染症において—

北 本 治・深 谷 一 太・早 川 道 夫

東大伝研内科 (主任: 北本治教授)

吉 田 文 香

埼玉県立小原療養所 (所長: 藤岡万雄博士)

金 子 康 男

東芝中央病院 (院長: 鈴木勝治博士)

(昭和 40 年 1 月 25 日受付)

1. ま え が き

呼吸器感染症の領域においてこの問題を取りあげるとき、先ず必要となるのは起炎菌の決定であるが、喀痰を培養して検出された菌をそのまま取りあげることは大いに異論のあるところであり、種々の検討を経る必要があろう。この外にも対象とする患者の症状の一律でないこと、感受性検査の方法とその読取りにも種々の見解のあることなどの複雑な事情もあつて、従来感受性検査成績とその臨床効果との関係を検討する試みはあまり発表されていないようであつた。著者らは過去約 10 年間の当教室例および関連病院の症例を集計して、臨床検査室よりの薬剤感受性検査報告にもとづいて化学療法を選択する場合の反省の資とすべく、次に報告する。

2. 方 法

(1) 症 例

大部分が慢性ないし亜慢性の非結核性呼吸器感染症、即ち肺化膿症、慢性気管支炎、気管支拡張症に属するものを取上げた。臨床効果の判定は熱、喀痰量、血沈値、白血球数、X線所見などについて行なつた。有効という判定も従つて治癒ではなく、急性増悪を安定させるといふ程度を目安とした。

(2) 感受性測定

1 濃度ディスク法により行ない、ふどう球菌や腸内細菌などについては個々の菌について常在菌叢のみのものでは混釈したものについて施行した。測定値は型の如

く、卅、卅、+、- の 4 段階とし、卅と卅を感受性、即ち菌が抗生剤に対して感受性を有するものとして扱い、これを適合抗生剤と名付け、+ と - を耐性、即ち菌が抗生剤に対して感受性を有しないものとして扱い、これを非適合抗生剤と名付けることとした。この 4 段階と大体の最小発育阻止濃度との関係は、ディスク添付の表によれば、第 1 表の如くである。

(3) 効果判定

大きく 4 つに分けた。即ち適合抗生剤をつかつて有効であつた症例と、必ずしも十分な臨床効果がえられず無効とされた症例および非適合抗生剤をつかつて臨床効果のあつた症例と、文字通り効果を認めなかつた症例の 4 つである。抗生剤使用は少なくとも 3~4 日以上のもとし、使用量、投与方法などは今回は問わないこととした。併用療法例では個々の抗生剤それぞれに加えて集計した。

自然治癒との区別が容易でないような症例もときにみられたが、経過緩慢なものは一応すべて無効と判定した。

3. 成 績

(1) 適合抗生剤使用時の臨床効果

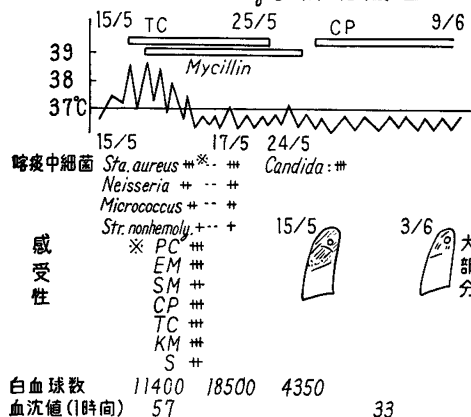
症例 1 の如く、感受性の成績に合わせた抗生剤の使用と、臨床効果が一致するものと、症例 2 の如く、適合抗生剤使用でも菌消失をみず、他剤に変更してはじめて有効であつたような症例が含まれる。

これらを起炎菌別に集計すると、第 2 表の如く、グラム陽性球菌優勢菌叢のものを対象とすると、全抗生剤をふくめて有効 21 例 (88%)、無効 3 例 (12%) となつた。無効の 3 例はすべて非適合抗生剤と併用したものばかりであつた。
グラム陰性桿菌優勢菌叢のものを対象とすると、第 3 表の如くで、有

第 1 表 感受性ディスクによる判定と M.I.C. との関係

薬 判 定	PC	SM	CP	TC	EM	KM	Col.	S
		mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
卅	0.2u/ml 以下	2	4	2	1	2	1	20
卅	1u/ml 以下	20	15	8	4	20	4	80
+	10u/ml 以下	100	50	50	30	100	20	400
-	10u/ml 以上	100	50	50	30	100	20	400

図1 症例1. K.K. 64; ♂ 肺化膿症



第2表 適合抗生剤使用時の臨床効果 グラム陽性球菌優勢菌叢を対象として

	有効	無効
PC	2	0
S.M	2	0
CP	5	2**
TC	5	0
EM	2	0
KM	2	1*
S剤	2	0
MCI-PC	1	0
計	21(88%)	3(12%)

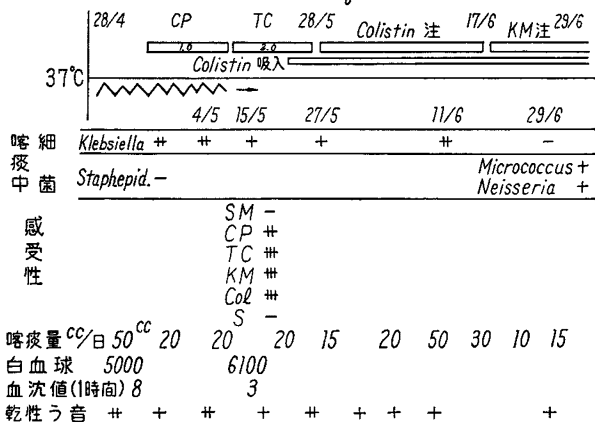
* : 非適合抗生剤と併用

効5例(36%), 無効9例(64%)となり, かなり低い有効率であった。

第3表 適合抗生剤使用時の臨床効果 グラム陰性桿菌優勢菌叢を対象として

	有効	無効
SM	0	1
CP	1	3
TC	1	2
KM	2	0
Col	1	2
S剤	0	1
計	5(36%)	9(64%)

図2 症例2 K.E. 23; ♂ 気管支拡張症



第4表 適合抗生剤使用時の臨床効果対象菌よりみた総合成績

対象菌	有効	無効
グラム陽性球菌優勢	21 (88%)	3 (12%)
グラム陰性桿菌 "	5 (36%)	9 (64%)
正常菌叢	5(100%)	0
計	31 (72%)	12 (28%)

正常菌叢を対象としたものは5例で, 全例有効であった。

上記3者を総合すると第4表の如くなり, 全体として有効31例(72%), 無効12例(28%)となった。

抗生剤の側から眺めると第5表の如くで, 薬剤間に少し差があるようであった。

(2) 非適合抗生剤使用時の臨床効果

症例3の場合のPCの如く, 非適合とされても臨床効果のみられた例があり, 起炎菌の判定に問題があると思

図3 症例3 H.K. 19; ♂ 気管支拡張症

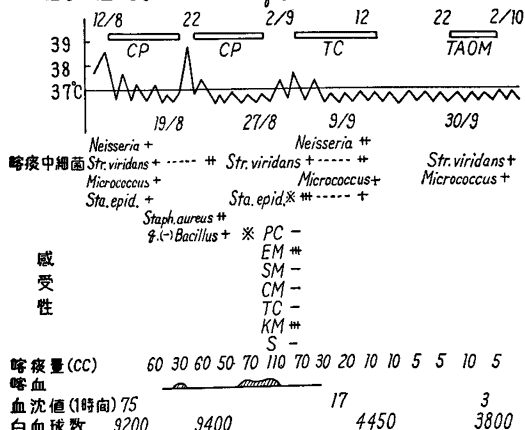
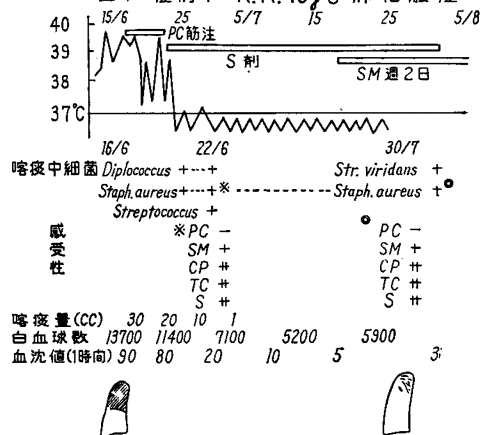


図4 症例4 K.A. 19; ♂ 肺化膿症



第5表 適合抗生剤使用時の臨床効果 抗生剤よりみた総合成績

抗 生 剤	有 効	無 効
PC	3	0
SM	3 (75%)	1 (25%)
CP	7 (58%)	5 (42%)
TC	6 (75%)	2 (25%)
EM	3	0
KM	4 (80%)	1 (20%)
Col	1 (33%)	2 (67%)
S 剤	3 (75%)	1 (25%)
計	30 (71%)	12 (29%)

第6表 非適合抗生剤使用時の臨床効果 対象菌よりみた総合成績

対 象 菌	有 効	無 効
グラム陽性球菌優勢	5 (26%)	14 (74%)
グラム陰性桿菌 //	1 (17%)	5 (83%)
正 常 菌 叢		
計	6 (24%)	19 (76%)

第7表 非適合抗生剤使用時の臨床効果 抗生剤よりみた総合成績

	有 効	無 効
PC	1	4
SM	1	5
CP	0	7
TC	3	2
EM	1	0
OM	0	1
計	6(24%)	19(76%)

* : 適合抗生剤と併用

われる場合があつたが、とくに吟味を行なわかつた。また症例4の如く、非適合PCを大量注射したが無効であるようないわば当然の例が集められた。

対象菌よりみた総合成績は第6表の如くで、グラム陽性球菌を対象としたときは有効5例(26%)、無効14例(74%)、グラム陰性桿菌を対象としたときは有効1例(17%)、無効5例(28%)となつた。

抗生剤別にみた成績は第7表の如くで、薬剤によつては非適合でもときに有効に作用しうることが示された。

4. 考 察

呼吸器感染症においては、起炎菌の判定がそれだけで十分に大問題であつて、検体の採取法についても種々の検討が行なわれ¹⁾、喀痰を採取するよりも、気管より粘液を直接採取することが最良の方法であろうことは先ず何人も認めるところであろう。現に専ら直接採取によつて判定を下している研究報告もみられている²⁾。しかしこの方法は何処ででも、何回も簡単に実施しうるもので

ないところにやや難点があり、一般的な喀痰による検査にもとずいた現段階での知見をうることも意義があると思われる。

次にディスク法の判定基準、即ち適合・非適合のわけ方であるが、+ を感受性ありとして適合とする方法は、尿路感染症又は局所感染症の場合には承認しうるのであるが、今回取扱つた呼吸器感染症においては、抗生剤の病巣部への移行、病巣部濃度の保持の点を考えると容認しがたいものと思われ、卅と卅とを適合抗生剤とすることとした。

とくに注目したのは適合抗生剤使用時の無効例と、非適合抗生剤使用時の有効例の現われ方であるが、グラム陽性球菌ないし正常菌叢を対象としたときには、比較的是つきりと適合・非適合が効果の上に反映され、感受性検査の成績に則つて抗生剤療法を行なえば、先ず大きな失敗はないと思われた。しかしグラム陰性桿菌が対象のときは、この間の関係があまり明瞭でなく、適合でも無効例の頻度が比較的高いことを念頭におき、注意しつつ臨床経過を監視し、使用薬剤の吟味をしてゆくことが望まれ、現行ディスク法の成績が、抗生剤使用時のよりどころとされるのにやや不満足のような感を与えている。同一の尺度ですべての場合を律することには問題がありうることはむしろ当然とも思われ、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌に対して或は別々の見方が必要となつてくるのかも知れない。

抗生剤の臓器移行の問題も、*in vitro* の検査ではなかなか伺い難く、動物実験の成績が僅かに根拠となつて論ぜられている段階であり、KMなどの如く注射時高濃度が肺に検出されうるものと、そうでないものとの間では、尺度を同一にして考察することは意味がないともいえよう。さらに抗生剤によつて起された Superinfection を如何に扱うかによつても成績は異なつて来よう。また前述の如く使用量、投与方法を問わないで今回は集計したが、とくに量の如何により、同一の薬剤でも有効と無効とに別れる場合がありうることは十分考えられるところである。

先人の報告のうち、著者の報告にやや似通つた集計法をとられたものをみると、信大戸塚内科³⁾、阪大山村内科⁴⁾のものがあつた。前者³⁾では、CPに適合とされても無効例の多いことなどは著者の成績と一致したが、非適合使用時の有効例がSM, CPに多く、TCに少いことなどは異なつた傾向であつた。また菌別ではどう球菌、れんさ球菌優勢のものでは、適合剤使用で有効多く、桿菌優勢ではかなりの無効例があることは一致した成績であつた。ただ双球菌優勢例では、適合時に無効例多く、逆に非適合時に有効例が多いという特異の成績が示され

ている。後者⁴⁾では菌別にみて、ぶどう球菌例では常在菌叢や変形菌例より適合剤で有効の一致例が多いことが述べられた。これらは判定基準の種々の相違があると思われ、不一致も致し方ないところであり、将来大きな規模で、基礎的な取り決めを十分揃えてから、この問題に取り組むことが、解決への道であろう。

慢性呼吸器感染症の増悪にもつとも病原性を発揮し、その消長がよく臨床症状と平行するといわれる *Pneumococcus* と *Hemophilus influenzae* は、著者の症例では分離率が低く、この両者は CP, TC, EM, SM などの常用抗生剤にともに感受性を示すのがふつうであり、今回の見地からは問題となることは少いようであつた。

5. 結 論

薬剤の感受性とその臨床効果との関連性を主に慢性ないし亜慢性の非結核性呼吸器感染症を対象として検討し、次の結果をえた。

ふつうの喀痰培養による分離菌を対象としても、臨床的には一応満足すべき成績をうると思われた。しかし、グラム陰性桿菌を対象とするときはグラム陽性球菌を対象とするときのように感受性の成績と臨床効果が一致しない傾向がかなりあつたことは、さらに種々考慮すべき点があることを思わせた。

本論文の要旨は第 11 回日本化学療法学会東日本支部総会におけるシンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) 塩田憲三 日本胸部疾患学会雑誌, 2 (1, 2): 26~29, 1964
- 2) 福島孝吉, ほか: 日本臨牀, 22 (8): 1675~1682, 1964
- 3) 戸塚忠政, ほか: 総合臨床, 11 (3): 475~484, 1962.
- 4) 伊藤文雄, ほか: 日本胸部疾患学会雑誌, 2 (1, 2): 29~31, 1964