

Tibione 使用による結核患者喀痰中結核菌の Tibione 抵抗性に就て

滝 長 次

緒 言

Streptomycin の結核菌に対する輝しい効果も、結核菌が該藥物に対して容易に抵抗性を獲得すると云ふ点でやや一頓座を來した観がある。以來結核菌の藥物に対する抵抗性獲得と言ふ問題が世人の注目をあびるようになった。次で現はれた PAS は効果は Streptomycin に劣るが抵抗性獲得がなく、又 Streptomycin 抵抗性獲得を阻止することが長所とされてきた。然し最近に至り結核菌の PAS 抵抗性獲得が報ぜられている。^{1) 2) 3) 4)}

Tibione に於ても当初は抵抗性菌はないと云はれて來たのであるが、Fahr,^{5) 6) 7)} 堂野前⁸⁾は試験管内実験に於て Tibione 抵抗性菌の出現を認め更に Tibione 治療中の患者喀痰中に於ても次第に抵抗性菌の発現が認められることが Davis,⁹⁾ 堂野前,¹⁰⁾ 小酒井,¹¹⁾ 三友,¹²⁾ 牛尾等により報ぜられている。余も亦 Tibione 使用中の患者喀痰中結核菌の抵抗性を檢したのでここに報告する。

実験方法並に成績

岡、片倉培地に Tibione を 5 千、2 万、8 万、32 万、128 万倍と夫々 4 倍稀釈の割合に含むが如く調製する。結核菌は全て喀痰中より分離せる菌を使用し、其の 0.01mg 1cc の菌液 0.05cc (0.5×10^{-3} mg) を上記培地上に流しこみ、培地斜面に平等に行きわたる如く斜に孵卵器中に静置し、斜面の乾いた後に蠟封して毎週観察、6 週後に結果を判定した。其の成績は表の如くである。即対照例の中鳥型菌を除いては第 5 例に於て 8 万倍で極く少数の集落を認める他は 8 万倍で完全阻止、32 万倍で比較的阻止となつてゐる。然るに Tibione 使用患者 12 名中には 2 万倍以下で集落の発生を見るものが 6 名 (9 回) 中 4 名は 5 千倍 (5 回) でも集落の発生が見られ就中第 11、18、19 例では著明である。8 万倍でも 8 名 (12 回) に於て集落発生を見且つ其中 5 名 (8 回) に於ては 32 万倍でも対照と同程度の発育を認めるのである。Tibione 使用量との関係を見るに、第 8、11 例の如く比較的早期にやや抵抗性を得たと思はれるものがある。5 千倍の如き高度の抵抗性は第 18、19 例の如きかなり長期間にわたり大量使用した例に見られるが第 11、15 例の如き 8—9gr 前後でも既に之を認める場合がある。一方第 14、16、17 例の如く相当量使用したにかかはらず全く抵抗性を見ないが、極く軽度に認められるかと思はれるものがある。排菌状態との関係を見るに、第 11、15、19 例の如く大量の菌を排出して陰性化しないものが抵抗性になりやすいことは当然であるが、第 12 例は 母指頭大の空洞を認めながら遂に抵抗性菌の出現は認められなかつた。始めより時々培養陽性程度の第 14、17 例では著明な抵抗性は見られなかつた。

考 按

Tibione に対する抵抗性は PAS と同様容易に得がたいと思はれて來たが我々の例では比較的早期にやや抵抗性を得たと思はれるものがあり中尾の報告の上にも 1 例見られる。Davis も 11 例に於て 4 週より抵抗性菌の出現を認めている。然しながら Tibione に対する抵抗性菌も既に治療前より存し得ることは Koch,¹³⁾ 柳沢等¹⁴⁾の報告中に見られ、従つて小酒井は喀痰中に極く少数含まれてゐる抵抗性菌が高度の Tibione 含有培地に発育する可能性があるので発育した最大濃度を以て Tibione 抵抗性を表はすことは危険で、あくまで全体の菌に対する抵抗性菌の割合の増加を以て抵抗性獲得としなければならぬことを強調している。余の実験に於ては喀出菌数の甚だ少い例もあつたので分離した菌を使用したのであるが、接種菌液は出来るだけ多量の菌より調製したので始めより存した少数の抵抗性菌が接

種菌液の中に特に多数含まれる様な結果にはならない筈であり、5千倍～2万倍抵抗性菌は対照例では1例もないのに Tibione 使用例では12名中5名もあり、且つ経過を追つて検した第11, 14, 18例、就中後二者では抵抗性菌の割合が著明に増加しているのも明に臨牀的に Tibione 抵抗性となつたと考へてよいと思ふ。始めより抵抗性のあつた菌のみが生きのこつて増加したものか、感受性菌が次第に抵抗性を得たものかは別である。

結 論

以上余の行つた実験で8万倍で(+)以上の発育を見たものを抵抗性とするに12名中6例に於て抵抗性の発現を見、且つ排菌数が多くて減少しないものでは著明な抵抗性を得る傾向がある。しかし排菌量が多くても全く抵抗性の発現しなかつたものもある。又比較的早期より軽度の抵抗性を得る可能性がある。

文 献

- 1) Madigan; Lancet 65, 98, 239, 1950 (小酒井:日結, 26年6月より)
- 2) Medical Research Council Investigation; Brit. med. J.: 1073 1950 (≠)
- 3) P. Véran; Revue d. l. Tuberculose, 5. 15. 12. 1951, (結核文献抄録速報26年6月より)
- 4) C. A. Colwell; Am. Rev. Tbc 63. 6, 679. 1951
- 5) Mertens and Bungei; Am. Rev. Tbc. 61, 20. 1950
- 6) Kuhlman and Knon; Beitr. Klin. Tbc. 102. 69. 1949
- 7) O. Fahr; Beitr. Klin. Tbk. 104. 2. 1950
- 8) 堂野前: 総合研究, 結核委員会, 化学療法科会, 26年2月28日
- 9) Davis; Dis. Chest. 18. 521. 1950
- 10) 小酒井; 日結. 26年6月
- 11) 三友; ≪ 26年8月
- 12) 牛尾; ≪ 26年10月
- 13) Koch; 楠. 最新医学, 26年10月より
- 14) 柳 沢: 結核研究委会. 化学療法協会, 26年4月

| 症 例 | 治療日数 | 総使用量 gr | Tibione 稀 釈 倍 数 | | | | | K | 当時の排菌状態 |
|--------|------|------------|-----------------|--------|--------|---------|----------|-----|-------------|
| | | | 5,000 | 20,000 | 80,000 | 320,000 | 1280,000 | | |
| 1 鳥 型 | 0 | 0 | — | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |
| 2 F 株 | 0 | 0 | — | — | — | ++ | +++ | +++ | |
| 3 青山B株 | 0 | 0 | — | — | — | ++ | +++ | +++ | |
| 4 金 沢 | 0 | 0 | — | — | — | + | ++ | ++ | g. II |
| 5 竹 内 | 0 | 0 | — | — | 5 | +++ | +++ | +++ | 培 (+) |
| 6 網 井 | 0 | 0 | — | — | — | ++ | +++ | +++ | g. II |
| 7 山 元 | 0 | 0 | — | — | — | ++ | +++ | +++ | 培 (+) |
| 8 小 林 | 63 | 2.0 | — | 3 | ++ | +++ | +++ | +++ | 培 (+) |
| 9 安 井 | 138 | 5.2 | — | — | — | ++ | ++ | ++ | 培 (+) |
| 10 大 野 | 77 | 6.3 | — | — | — | ++ | +++ | +++ | 培 (+) |
| 11 橋 間 | 36 | 2.5 | — | — | ++ | +++ | +++ | +++ | g. II~ |
| | 112 | 9.5 | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | ≪ |
| 12 金 岡 | 103 | 9.5 | — | — | — | ++ | ++ | ++ | g. II~VI |
| 13 重 田 | 141 | 11.8 | — | + | + | + | +++ | +++ | 培 (+) |
| 14 西 宇 | 98 | 8.4 | — | — | — | + | ++ | ++ | 培 (+) |
| | 199 | 16.5 | — | — | + | + | ++ | ++ | ≪ |
| 15 吉 川 | 99 | 8.1 | 3 | 2 | ++ | +++ | +++ | +++ | g. II~V |
| | 164 | 13.6 | — | 2 | ++ | +++ | +++ | +++ | ≪ |
| | 211 | 18.5 | 3 | 5 | ++ | +++ | +++ | +++ | ≪ |
| 16 山 田 | 354 | 21.0 | — | — | — | ++ | ++ | ++ | 培 (+) |
| 17 玉 木 | 344 | 20.8 | — | — | + | ++ | +++ | +++ | 培 (+) |
| | 195 | 16.7 | — | + | + | +++ | +++ | +++ | g. II~集 (+) |
| 18 巽 | 286 | 24.5 | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | 培 (+) |
| | 273 | 30.0 | + | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | g. II~V |

判定は6週後に行ふ。但し鳥型菌は4週後。集落数の少い場合は数字で示した。