化学療法剤の効かない感染症

—— その対策と診断のために ——

On the Bacteriosis, Resistent to Chemotherapeutic
Drugs.

日本医科大学臨床検査所 薬 茂 上

Minomo Takasi

まえがき

私達が細菌感染症の患者を治療する場合に、化学療法剤特に Sulfa 剤や抗生剤の効かない症例一例えば Penicillin(PC) の効かない肺炎とか、Streptomycin(SM) の無効な肺結核症一に遭遇することがある。

斯る場合に、主治醫は勿論のこと、患者や家族は少なからず焦躁と不安の念にかられるものである。

近時、化学療法剤がむしろ濫用される傾向にある時、この様に化学療法剤の無効な感染症について改めて検討してみる事も、極めて有意義であろうと考える。

(1) 化学療法剤の適正な選擇と起炎菌

の感應検査

20数年前まではサルバルサン等數種にすぎなかつた化学療法剤も、Domagk(1932)による Prontosil の發見を契機として夥しい Sulfa 剤が合成され、一方では Fleming(1928)の PC の發見について、Waksman(1944)による SM の報告があり、是れに續いて Chloranphenicol(CM), Aureomycin(AM), Terramycin(TM) Erythromycin 等數多の抗生剤が續々と發見されるに至つた。

是等の化学療法剤は適應範圍に廣狹、優劣の差があり、適宜に取捨選擇することに依つて、一部のウイルス性疾患及び真菌症を除く殆どすべての感染症に対して、有効に作用せしむることが出来る。

一方感染症に対して合理的な化学療法の目的を達成せしむるには、先ず起炎菌の検査による疾病の適確な診斷が必要であるのは言うまでもないが、これと共に重要なことは化学療法剤の適切な選擇と適用とである¹⁾。

細菌感染症の起炎菌の檢出及び診斷には、習熟せる細菌學的手技と知識とを必要とするから、臨床家はむしろ是等の検査を専門家に依頼する方が間違いない。

然し是等の検査に必要な被檢材料を提供する臨床家も、材料の採取、容器の滅菌、材料の送附等にあたつては周到な注意を以てあたかなければ、到底その目的を達成することは出来ない。

日常私達が患者一勿論この場合は細菌感染症の患者であるが一を診療するにあつては、その感染症の起炎菌を大體類推し、これに対する化学療法剤の適應範圍を考慮に入れて治療を加えて居る。

この様な治療方針でも大體間に合つて行く場合もあるが、時には色々な化学療法剤を次から次へと使つてみても効果がなく、途方にくれる場合がある。

殊に近頃の様子に藥局の店頭に於てさえ、盛んに化学療法剤が賣買される様な時代になると、藥劑に対する細菌の抵抗性(耐性)という問題も考慮に入れて治療方針を立てる必要があるし、又色々な化学療法剤の中から、その患者に対してはどの藥劑が最も有效であるかを選択す

る事も必要となつて来る。

一方薬劑によつては耐性の獲得に難易がある。例えば S. M は耐性獲得が容易であるし、Sulfathiazole, Sulfadiazine, PC は比較的容易であり、AM, TM は比較的困難、Furacin 誘導體, Homosulfamin, 砒素劑、水銀劑は極めて困難であるとされて居る。²⁾

この様な耐性獲得の機序に関する考え方に、突然變異説と誘導變異説（適應説）との二説が對立して居るのはともかくとして、耐性の原因となる物質が核酸殊に Desoxyribo 核酸と密接な関係があることは認めて良いだらう²³⁾。

この様なため前から、今では薬劑に對する細菌の感受性を簡単に検査する方法、所謂感應検査が行われる様になつた。

故に治療醫は應急の處置として、一應醫學的常識を以て化學療法劑の選擇及び適應を定めると同時に、必らずその起炎菌の檢出を怠つてはならない。

何故ならば、起炎菌を檢出しておけば、もしその患者に使われている抗菌劑が無効な場合には、直ちに感應検査が實施出来るからである。

この方法によれば患者に無駄な經濟的負擔をかける事なく、適正な治療方針を確立し、時機を逸することなく十分な治療を加えることが出来る。

細菌の感受性検査の目的のために、現在は簡単な感應錠 Sensitivity Tablets が考案されて居る⁴⁵⁾。

これはデンマークの Roskilde Medical Company より發賣されて居り、PC 50 I. U. Sulfathiazol 2 mg. SM 5 mg. AM 5 mg. CM 5 mg. TM 5 mg. の化學療法劑を含む6種の錠劑から成つている。

今或る起炎菌の純培養をペプトンを入れない1%ブドウ糖加10%血液寒天平板培地に塗抹し、その平板上に一定の間隔を置いて上記の6種の錠劑を配置し、37°Cで12~48時間培養後發育阻止帶を調べると、その起炎菌はどの抗菌劑に對して最も感受性の強いかが直ちにわかる。

結核症の場合には上記の様な感應検査は今の

ところ施行されておらず、或る特定の抗結核に對する耐性検査のみが實施されて居らない。

然し現在の段階に於ては結核菌の場合で耐性検査だけに止らず、更に進んで四種の核劑に對する感應検査をも施行しなければならない時代が來て居る。

それは比較的耐性獲得が困難であるときいる PAS に對しても、自然耐性菌が被檢210株中、12株(5.7%)に證明されている私達は報告して居るし⁶⁾、一方では SM, IN, TB I, PAS に對する耐性菌をもつた肺結核がかなり増加して來て居る現在、是等の耐核菌による感染例は當然豫期しなければならない譯である。

抗結核劑に對する耐性検査も近來は可檢を直接抗結核劑を含む培地に培養する迅速愛用され、この方法によると一週間位で耐有無がわかり、以前に較べると可なり簡易れている⁷⁾。

以上の様な感應検査で薬劑に對する起炎感受性を知る事が出来るので、これをもつてその感染症に最も適當な薬劑を選擇し、方針を確立することが出来るわけである。

或る薬劑に對して感受性を有していた菌も、結核症の様に慢性の経過をとる疾患で治療の経過中に於て耐性を獲得する場合がある。

例えば SM をもつて毎日治療した場合120日後には75.9% PAS の場合には54%が耐性を獲得すると言われて居る⁸⁾。

この様な耐性菌の出現は當然化學療法劑果を少くするか、或は無効にするものであら、適當な時期に耐性検査を繰返し實施耐性菌の出現を早期に發見しなければならない。

一方耐性菌の發生を阻止するためには、治療の始めに堪え得る範圍の十分な量を用いるが必要であり、又併用療法或は使用薬劑の順序等の措置をとる事が必要であらう。

抗結核劑がその患者に對して有効に作用

居るかどうかは、喀痰中の結核菌の形態や菌の消失過程を螢光顯微鏡又は定量培養等を以て追及する事によつても知ることが出来る²⁰⁾¹⁰⁾¹¹⁾。¹²⁾

抗結核剤の中でも INAH や SM は特に耐性を得易いことは周知の事實であるから、感應検査乃至は耐性検査を実施する事なく是等の藥劑を無意味に長期間使用するのには醫學的良心に缺けて居るとの誹をうけても仕方がない。

(2) 化學療法劑の作用機序と一般療法

現在發見されて居る化學療法劑の感染症に対する作用機序は、未決定であると言つても過言ではないが、細菌の適應酵素の產生阻害によつてその新陳代謝を障礙し、發育増殖を阻止するものと考えている人もある。

試験管内に於ては殺菌作用を現わす化學療法劑も、生体内に於ては殺菌的というより寧ろ發育阻止的に作用し、次いで生體の防禦力によつて病原菌は死滅せられるものと一般には解されて居る。

故に化學療法劑を有効に作用させるためには、生體の防禦力を旺盛にする必要のあることは言うまでもない。

この意味で患者の自然の防衛力が低下しない早い時期に是等の藥劑を使用することは勿論、一方では患者の全身状態の擁護を忘れない様に計るべきである。

患者の防衛力をたかめるために、ドイツに於ては近時 Omnadin と PC 又はこれに更に SM を加えた合劑が Omnacillin, Omnamycin とする名目で使われて居る様である。

(3) 續發症とビールス感染症

藥劑の選擇や適用を誤らず又患者の全身状態が左程悪くないにも拘らず、化學療法劑の効かない場合がある。

例えば肺炎の場合に PC や S 劑を使用して 24~48 時間経過をみて奏效しない場合には一 PC 抵抗性の肺炎球菌は藪いから一膿胸、心内膜炎、髄膜炎等の合併症或はビールス肺炎殊に原發性異型肺炎、肺 Candida 症等を考慮に入れないといけない。

流行性感冒、麻疹、痘瘡、狂犬病、日本肺炎、小兒麻痺等のビールス感染症に對しては確實に奏效する化學療法劑が未だ發見されていないし、又真菌感染症の中で放線狀菌以外の例えは Candida 感染によつて起る Candida 症 (Monilia 症) に對して有效なものもない。故に化學療法劑が無効な場合には、ビールス疾患や Candida 症の事も一應念頭に置く必要がある。

殊に Candida 症に對しては近時大々注目されて來たので次項に於て改めてふれることにする。

(4) 真菌 (絲狀菌) 症特に Candida 症

皮膚疾患としての真菌症は白癬其の他があり、真菌類の研究は近時に至る迄皮膚科領域で獨占されたかたちであつた。一方小兒科領域では、鵝口瘡の病原體として Candida albicans が昔から知られて居た。

(註) モニリア症 (Moniliasis) と言うのは、酵母様糸狀菌である Candidia 屬 (殊に C. albicans) に依る感染症の事で、カンジダ症 (Candidiasis) と呼ぶ方が正しい。モニリア症と言うのは以前分類上 Candida を Monilia と言つて居たのでその名が残つて居るのである。

然し内科的疾患として真菌症が注目され出したのは抗生劑が多く使われる様になつた極く最近の事である^{18)~19)}。

即ち内科的真菌症としては呼吸器系、消化器系を主として侵し、肺氣管支真菌症として肺炎或は肺結核症、慢性氣管支炎等と同じ病像を呈する。この他咽頭炎、敗血症、心内膜炎を起し又慢性膽囊炎、腸炎、舌炎の原因ともなる。

小兒科疾患としては鵝口瘡、口角炎、婦人科疾患には陰門、膣炎、外陰部瘙癢症等があげられて居る。

肺真菌症としては肺放線狀菌症を除けば近來までは殆ど報告もなく、一般には知られていなかった。最近肺 Candida 症¹⁶⁾¹⁷⁾の報告が本邦でもなされ、その他、スポロトリキア症、コニスポリア症、アスペルギルルス症、トリラ症、釀母菌症、ヒストプラスマ症、コクンディオイドマイコーゼ症等の存在が述べられて居る²²⁾。

肺真菌症の症状は肺炎又は肺結核症のそれと臨床的にもX線所見でも極めて類似して居るため、是等と誤診されている場合がある。

夫等の鑑別診断は喀痰検査によつてのみ可能であるから、結核菌や肺炎菌等の検索に當つては同時に *Candida* の検査をも行う事が必要である。

一方東郷によれば健康者の口腔、咽頭、舌、唾液、扁桃腺、糞便より *Candida* 属が10~20%, 喀痰よりは20~30%も證明されて居る。

我々も結核菌検査の目的で送られて來る喀痰500例—この中の相當數にSMの使用されて居る事が考えられる—よりLittman氏培地をもつて115例(23%)に*Candida*属を検出して居る。その中多數の集落を證明し得るものは、33例(6.6%位)で前記の成績と略同率であつた。

Candida 属は前述の通り健康者よりも検出されるから、*Candida* が検出されても直ちに*Candida* 症と診断する譯にはいかない。*Candida* 属の検出と同時に皮膚反應及び血清反應、臨床症狀等を参考として慎重に決定されるべきである。

この様に最近*Candida* 症が注目され出したのは抗菌剤の投與によつて、起炎菌が殺滅され、それに代つて抗菌剤に不感性の真菌(*Candida*)が増殖して新しい病症を起す所謂交代菌症の出現のためである。

(註) 交代菌症としては、最近真菌感染の他に *Pr* *oteus* 感染症が注目されて來て居る。²¹⁾

Candida 増殖の機轉としては次の事柄が考えられて居る。

1) 抗生剤が直接 *Candida* の發育を促進するという説。これは試験管内に於て抗生剤が*Candida* の増殖を促進し、又動物に接種した場合、PCを注射した方が早く死ぬし、又臨床的に統計をとつてみると、抗生剤を與えた方が*Candida* の検出率が大となるという根據による。然しこれに對しては有力な反對意見もあつて猶今後の検討を要する問題である。

2) *Candida* と拮抗し周囲の基質の營養素を

競いあう他の細菌叢が抗生剤により抑制するため *Candida* の増殖に好適となる。

3) 細菌叢の變化によつて *Candida* の好適なPHに變化する。

4) 抗生剤により感受性菌が抑制され、*Candida* が検出され易くなる。

5) 抗生剤により大腸菌族や乳酸菌が抑制することや其の他の理由で一例えば急性慢性消耗性疾患妊娠等—ビタミンB複合體、特に缺乏が起り組織抵抗の減弱を來す。

是等の諸因子の中で(2)及び(5)が特に重される。この様な真菌症殊に *Candida* としては現在有効な化學療法剤は發見されていない。只僅かにクリスタルビオレットと沃度が有効の様である。

あ と が き

現在細菌感染症に對して色々な化學療法使用されて居るが、それ等の多くは只經驗慣用されて居る現状である。故に或る場合より効果的な化學療法剤が有るにも拘らず果の少い藥劑が使用されたり、又或る時には藥劑が長期間投與され、又は高價な抗生つぎつぎと盲目的に使用されたりして居るがある。この様な患者に對する無益な經濟肉體的、精神的な負擔と治療期間の空費とくするために、私達醫師は出来るだけ早く起炎菌を検出し、その感應検査を施行する依つて、より有効な藥劑の選擇と適用とをしなければならない。

又治療期間中に於ても常に起炎菌の藥劑の問題を念頭に置き、一方に於ては是等の療法剤の無効なビールス性疾患及び真菌症鑑別診断に留意すべきである。

文 献

- (1) 日本醫師會發行：抗生物質療法の指針(1)
- (2) 秋葉朝一郎：醫學のあゆみ，13, 250 (昭27)
- (3) 醫學のあゆみ：14, 243 (昭27)
- (4) 長谷川彌人他：治療，34, 別刷 (昭27)
- (5) 羽田正一：藥局，3, 別刷 (昭27)
- (6) 蓑茂，高橋：日醫大誌，19, 1558 (昭27)
- (7) 厚生省結核療法研究協議會：日本醫事新1490, 3889 (昭27)
- (8) 柳澤謙他：臨牀，5, 39 (昭27)

- (9) 蓑茂他：日醫大誌19, 571 (昭27)
同誌, 20, 92 (昭28)
 - (10) 中村善紀, 高田三太：日本臨牀結核, 12, 179
(昭28)
 - (11) 小川政敏, 芳賀敏彦：日本醫事新報, 1477,
2744 (昭27)
 - (12) 後藤敏夫他：結核, 28(特別號), 25 (昭28)
 - (13) 東郷靖：醫學のあゆみ, 13, 313 (昭27) 同誌
14, 37 (昭27) 東京醫學會誌, 59, 244 (昭27)
 - (14) 醫學のあゆみ, 14, 76 (昭27)
 - (15) 醫學のあゆみ, 15, 57 (昭28)
 - (16) 美甘義夫：日本臨牀, 10, 105 (昭27)
 - (17) 美甘義夫, 上塚昭：結核, 25, 513 (昭25)
 - (18) Martin, D.S., Jones, C.P., Yao, K.F.,
and Lee, L. F. Jr., J. Bact., 34, 99-130
(1937)
 - (19) Woods, J.W., Manning, I.C. and Patt-
erson C.N. : J. A. M. A., 145, 207 (1951)
 - (20) 山村雄一：結核研究の進歩, 1, 144 (昭28)
 - (21) 木田文夫：臨牀内科小兒科, 8, 133 (昭28)
 - (22) 笹本浩：日本醫事新報, 1365, 1633 (昭25)
-