結核菌のINH耐性と毒力に関する臨床的観察

国立東京第一病院内科（医長 小山善之）

宮 部 潤 子

CLINICAL OBSERVATIONS ON THE RELATIONSHIP
BETWEEN ISONIAZID-RESISTANCE AND
VIRULENCE OF TUBERCLE BACILLI

BY

Junko Miyabe

Dept. of Internal Medicine (Director: Yoshiyuki Koyama, M.D.),
The 1st National Hospital of Tokyo

梗概 結核菌のINH耐性値の低下の原因を検討し、あわせて毒力と臨床経過の関係を検討することを目的とした。入院中の長期非菌肺結核患者10例につき、おのおのから最もINH耐性度の低い株と10 γ /ml 耐性株とを分離し、カタラーゼ活性とモルモットに対する毒力を検した。一方、1日喀出生菌数と薬剤耐性の推移を治療経過に従って観察した。10 γ /ml 耐性株の大部分は毒力が低下していたが、1例は強毒であった。低耐性株の毒力は土から州にわたり種々であった。毒力と臨床経過との間にははっきりした相関は認められなかった。共存する菌株間の毒力の差は、誘導気管支の器質的条件とともに、INH耐性低下の重要な因子の一つと考えられる。

緒 言

INH耐性結核菌については実験動物に対する毒力減弱、カタラーゼ活性減弱、耐性値低下など多くの問題があるが、これらは菌の代謝過程ないし増殖機構、さらに、いわゆる *host-parasite relationship* とも密接な関係を有するものと考えられて興味深い。INH治療中あるいは治療中止後の患者材料から分離される菌のINH耐性値がしばしば低下することについては、Pansy¹⁾ら、熊谷ら²⁾をはじめとして、きわめて多くの報告があり、日常の診療に当たってもしばしば経験される。佐藤³⁾は試験管内実験により、INH耐性菌の発育速度が感受性菌のそれよりも遅いことを述べたが、小酒井⁴⁾は同一病巣内に共存する種々の程度のINH耐性菌の毒力の差によって耐性値低

下の現象を説明しようとしている。わたくしはこの仮説の当否を検討し、さらに菌の毒力と患者の臨床経過との関係を観察する目的で実験を行なった。すなわち長期間喀痰培養陽性を続けた患者のおのおのから、INH10 γ /ml 耐性株と、全経過を通じて最もINH耐性度の低い株とを分離してモルモットに対する毒力を測定する一方、化学療法と1日喀出生菌数の消長、薬剤耐性の推移およびX線像その他の臨床経過を観察し、これらの相互関係を各症例について検討した。

実験材料及び方法

I. 実験材料

中等症および重症肺結核患者で、入院後諸種の化学療法を行なったにもかかわらず、最短5カ月以上排菌を続け、INH10 γ /ml 耐性菌を少なく

第1図. 同一患者のINH高耐性菌及び低耐性菌のモルモットに対する毒力の比較

症例	毒力	指数	毒力											
			±	+	++	+++	++++	+++++	++++++	++++++	++++++	++++++	++++++	++++++
1	S	0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2	S	<0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
3	S	<0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
4	S	1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5	S	0.3												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
6	S	0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
7	S	0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
8	S	0.3												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
9	S	0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
10	S	0.1												
	R	10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

注: 指数はリンパ節及び臓器に於ける病変の程度を表す十の合計

⑤, ⑥はその菌株についての指数の平均値

•はモルモット個体についての指数

とも経過中のある時期に喀出した10例を対象とした。全例が観察期間の大部分を通じてINHを含む各種の併用療法を受けていた。

適当な時期に3% 培地による直接法で、INH 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 γ /ml 耐性菌の population を測定し、10 γ /ml 耐性株(R株)を分離し、INH 10 γ /ml 含有培地に1回継代し、3~4週間培養したものを実験に用いた。

一方薬剤を含みぬ培地に孤立して発育した集落を1検体につき5~10個取り、各集落を別々に 培地で増菌し、ついで 培地による間接法でINH耐性を検査した。そして各症例につき最も耐性度の低い菌株(S株)を選び出し、実験に使用した。各症例についての被検材料採取時期は第1~10表に示す。

モルモットは体重 400 g 前後でツベルクリン反応陰性のものを、各菌株について5~10匹使用した。

II. 実験方法

A. 動物実験

使用菌株の集落数個について、Middlebrook

法に準じてカタラーゼ反応を検した後、集落をできるだけ多くかき取り、瑪瑙乳鉢で磨碎し、ほゞ1 mg/ml の滅菌生理食塩水浮遊液とし、その0.5ml をモルモットの大腿皮下に接種した。これと同時に3% 培地により接種生菌単位の測定とSM, PAS, INH耐性測定を行なった。

第2図. INH耐性, 毒力, カタラーゼ活性の関係

モルモットは接種1カ月後にツベルクリン反応を検査し、接種2カ月後に剖検した。ただし特定菌株については一部を1カ月後に剖検した。

屠殺後、体重、脾重量を測定し、肉眼的所見を次の基準に従って記載した。

(1) リンパ節（接種局所所属，対側鼠径，後腹壁，門脈，気管，左右腋窩）

- ： 無変化
- ±： 粟粒大の腫張
- ＋： 米粒大 //
- ≡： 小豆大 //
- ≡≡： 大豆大 //
- ≡≡≡： そら豆大以上の腫張

(2) 臓器（脾，肝，肺）

- ： 無変化
- ±： 軽度腫張のみ，あるいは疑わしい変化
- ＋： 少数の小結節
- ≡： やゝ多数の小結節，少数の大結節
- ≡≡： 多数の小結節，やゝ多数の大結節
- ≡≡≡： 大小多数の結節あり，融合を示す

脾は全量に9倍量の4% NaOHを加えて乳剤とし，3%小川培地によりSM，PAS，INH耐性測定を行ない，発生集落についてカタラーゼ反応を検し，病変が接種菌株によるものであることを確かめた。各部のリンパ節，肺，肝についても同様の操作を行なった。なお途中で死亡したモルモットについても同様の方法で検査を行なった。

B. 1日喀出生菌数と耐性測定

各患者につきほぼ1週1回宛1日量の喀痰を集め，1日喀出生菌数^⑥を求めると同時に直接法でSM，PAS，INH耐性測定を行なった。薬剤濃度はSM，0，1，3，10，100γ/ml，PAS，0，1，10，100γ/ml，INH，0，0.1，0.3，1，3，10γ/mlとした。ただし，中にはINH 100γ/mlを加えたものもある。

実験結果および症例の検討

I. モルモットに対する菌の毒力

接種生菌単位は $10^6 \sim 10^7$ であつた。ツベルクリン反応は全例陽転した。結核症が原因で死亡したと思われるものはなかつた。

モルモットの呈したリンパ節ならびに臓器の肉眼的病変を前述のとおり一～≡に分け，＋の数（±は0.5とする）を各個体ごとに合算した数値を指数とした。各菌株ごとに，個々のモルモットの呈した指数とそれらの平均値を示すと第1図のとおりとなつた。同一菌株を接種されても，モルモットの示す反応にはかなりの個体差が認められ，20群中6群においては指数の開きが6を超えていた（平均指数の小さい群では開きも小さく，平均指数の大きい群では開きも大きい傾向が見られた）。したがって毒力を量的に表現することには問題があるが，一応，次の基準に従って毒力の程度を表現した。

平均指数	毒力
0～2	±
2.1～8	＋
8.1～14	≡
14.1以上	≡≡

なお剖検材料培養成績では，正確な生菌単位測定は行なわなかつたが，集落発生状況は肉眼的病変とほぼ平行しており，カタラーゼ反応とSM，PAS，INH耐性値は接種菌株のそれとよく一致し，培養陽性のものについては病変が接種菌株によるものであることを確かめ得た。

INH耐性と毒力とカタラーゼ反応の関係を示すと第2図のとおりになる。R株群（10γ/ml耐性）の6株は毒力±，3株は毒力＋でカタラーゼ陰性であつたが，1株のみは毒力≡，カタラーゼ陽性であつた。S株群（耐性0.1γ/ml以下2株，0.1γ/ml耐性5株，0.3γ/ml耐性2株，1γ/ml耐性1株）は，強毒でカタラーゼ陽性の5株，弱毒でカタラーゼ陽性の4株，弱毒でカタラーゼ陰性の1株から成り，毒力の程度はまちまちであつた。

次に，同一患者から分離したS株とR株の毒力を比較した。前述のとおりモルモットが示す病変

第1表. 症例1. ■■■, 毒力: S (INH 0.1 γ /ml 耐性) 卅, R 土

年月日	入院後月数	分離菌株	薬剂	生菌数 一日喀出	INH耐性						SM耐性			PAS耐性			X線像		臨床症状				
					0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1	10	100	所見	経過基本	過空洞	体温℃	体重kg
33.1.8					12										C 0 0	A ₃ PLv 右全体滲出型, 左上野硬化巣, 左中-,下野滲出型 撒布, 左肋膜癒着			39	49	92	0~2	
3.8	2			2.2×10 ⁴	43	25	7	3	3	0		49	44	9	0	32 17 0			37.6			5	
4.17	3		S M	1.6×10 ⁶	卅	+	+	+	+	+							2b	37.7			97	4	
5.7	4		P A S	3.5×10 ⁵	卅	卅	卅	卅	卅	卅	0				C 卅 +			36.5			80	3	
6.21	5	S		2.4×10 ⁷	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅							37.8	40.5		91	10	
6.28		R		2.6×10 ⁶	卅	+	+	+	+	+								...	41		...	...	
7.11	6			3.1×10 ⁷	卅						(4.7%)				(10%)	B ₃ Kb ₃ PLv 右上野に巨大 空洞出現, 滲出型病巣 は一部消失	2b	4b	37.6		104	30	
8.16	7		V M B I	6.0×10 ⁵														...	...	...	...	25	
9.27	8		P Z A	1.2×10 ⁶	+	+	+	40	14	15		+	+	+	0			2b	4b	38	114	20	
10.28	9																		38.5		115	...	
11.18	10 死亡																		38.6			25	

■■■: INH, C: 雑菌混入, X線像経過: 学研病状判定基準

第2表. 症例2. ■■■, 毒力: S (INH 0.1 γ /ml 感受性) 卅, R 土

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂	一日 喀出 生菌 数	INH耐性						SM耐性			PAS耐性			X線像	臨床症状																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
					0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1		10	100	所見	経過 基本 空洞	体温 ℃	体重 Kg	血沈 mm/時	喀痰 回数																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
30.8.1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

第3表. 症例3. ■■■, 毒力: S (INH 0.1 γ /ml 感受性) 卅, R+

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂	一生菌 喀出 数	INH耐性						SM耐性			PAS耐性			X線像		臨床症状						
					0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1	10	100	所見	経過 基本 空洞	体温 ℃	体重 kg	血沈 mm/1時間	喀痰 回数	
31.3.26			<div>S M</div> <div>P A S</div>	3.6×10^4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B ₂ Kb ₂ Pl _v			36.5	44	16	4		
4.30				1.8×10^5	+++	+++		+++	+++	+++	0										44.5	25	2		
5.14	2			1.1×10^4							(40%)										45.5	20	1		
5.28				7.5×10^4	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	0	0						
6.11	3			2.7×10^3	57								74	63	53	33	2	0	0	B ₂ Pl _v 空洞濃縮化、 右肺全体に 収縮像増加	2b	2b	47	35	1
6.25		S	<div>P Z A</div>	約 40																			0~		
7.9	4			300	10	9	7	11	6	3													14	1	
8.10	5																						18	0	
9.10	6																						48.5	10	0
10.4	7				0																		50	2	0~
12.15	8 退院	R		200	6	3	1	1		4													3	0~	

第4表. 症例4. ■■■, 毒力: S (INH 1 γ /ml 耐性) 卅, R+

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂		一 生 菌 喀 出 数	INH 耐 性						SM耐性			PAS耐性			X 線 像		臨床症状					
																		所 見	経過 基本 空洞	体 温 ℃	体 重 Kg	血 沈 mm/1時間	喀 痰 回 数		
						0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1							10	100
32.5.21		S	S	PAS	1.1×10 ⁸	卅	卅	卅	卅	1	0	卅	卅	卅	卅	卅	卅	B2Kb ₂ Kb ₂ 右上野浸潤巣 中に空洞2箇			38	43	56	3	
6.4	1				8.4×10 ⁷	卅	卅		卅	0	0			卅	卅	卅	0			37.1		38	3		
7.5	2				4.4×10 ⁷	100%			(18%)	0	0	+	+	+	+	0	0	浸潤巣稍々消退	2b	3	36.7	44	36	0	
8.9	3	R			7.5×10 ⁷	卅			卅	卅	0							右中野撒布巣 発生	4	3	37.1	44.5	30	3	
9.12	4				2.2×10 ⁶	卅	卅	卅	卅	+	0								⋮	⋮		52	2		
11.1	6			PZA	1.3×10 ⁸	100%			(11%)								左中野に滲出型 撒布巣発生し 空洞を認む	4	4	38.8	45		4		
12.14	7				1.7×10 ⁷	卅	卅	卅	卅	卅	0									37.2	48	33	3		
33.1.10	8		S	M	8.0×10 ⁷	卅	卅	卅	卅	46	0	卅	卅	卅	卅	+	2			36.9	49		3		
2.14	9				6.0×10 ⁷	卅	卅	卅	卅	0	0									4	4	36.7	50	25	3
4.18	11				2.5×10 ⁷	+	+	+	+	0							右は原病巣のみ なった 左空洞不明となる	4	3	37	51		2		
7.11	13		S	M	4.5×10 ⁷	卅						卅	卅	卅	卅	卅	0	B ₃ Kb ₃ Kb ₂ 右空洞稍々拡大	4	4	⋮	50.5	35	3	
9.19	16		K	PZA	3.8×10 ⁷												右中野陰影 再び著明となる	4	4	⋮	49.5	57	10		
11.28	18		M		1.0×10 ⁸														37.8	46	47	15			

にはかなり個体差が大きいので、單に平均指数をもつてその群の代表とするのは物足りない感じがするが、一応平均指数を主とし、個々の指数の分布の範囲と剖検材料培養成績を参考として比較してみた。この結果は、S株の毒力がR株の毒力より明らかに強くR株は弱毒のもの4例、S株の毒力の方がやゝ強く両株とも強毒のもの1例、S株の毒力の方がやゝ強いが両株とも弱毒のもの1例、両株とも弱毒でほとんど差がないもの4例であった。

II. 症例の検討

症例1. ■■■, 男, 44才, 病型(学研)

A₃Plv→B₃Kb₃Plv.

昭和30年6月左肋膜炎発病, このとき左上野の硬化性病巣を発見した。INH, sulfisoxazol 併用を6カ月, SM, PAS 併用をやく1年行ない, 肋膜滲出液はほぼ吸収されたが, 浸潤乾酪型の新病巣が右肺に現われた。

32年1月入院当時は熱が高かったが, 喀痰量, 喀出生菌数ともにごく少なかった。X線像では右肺全野に滲出性病巣が拡がり, 左上野に硬化巣, 左中-, 下野に滲出型撒布巣があり, 左下野には肋膜癒着が認められた。

直ちにSM週2回, PAS, INH (0.4g) 毎日併用を始め, まもなく解熱したが, 2カ月後から喀痰量および喀出生菌数が増加し始め, 第1表のとおり耐性が認められた。X線像では滲出型病巣がいくぶん消退していた。INH耐性菌の割合は次第に増加し, 4カ月後には1日喀出生菌数10⁵のうちほぼ10%程度がINH10γ/ml耐性菌となつたが, その後死亡まで6カ月間はほぼ同率の10γ/ml耐性菌を保持した。入院6カ月後のX線像に右上野の手拳大の巨大空洞が現われたので, 直ちにPZA, INH (0.6g) 毎日に変え, 次いでこれに viomycin, TB₁ を加えたが効果なく, 入院後やく10カ月で死亡した。

入院後5カ月に分離した菌株のモルモットに対する毒力は, 0.1γ/ml耐性株が卅, 10γ/ml耐性株が土であつた。カタラーゼ反応は前者が陽

性, 後者が陰性であつた。

症例2. ■■■, 男, 55才, 病型 B₂Kb₂

入院よりやく1年前に発病したがPASおよびSM過敏症のため, いずれも少量で中止し, INH単独治療をやく8カ月行なつた。

昭和30年8月入院時, 両肺上野に巢門結合と撒布巣を伴う浸潤乾酪型病巣があり, 左側病巣内に空洞を認めた。第2表のとおり, すでにINH10γ/ml耐性菌を高率に検出した。INH0.4g毎日投与とともにPAS, SMの脱感作を2カ月にわたつて行なつた後, 通常の3者併用療法を7カ月行なつた。入院後3カ月にINH高耐性菌が著しく減少し, 次週の検査では接種菌数が少なかったことも手伝つてか, 0.1γ/ml感受性菌のみしか見出されなかつた。1日喀出生菌数もこれに続き減少し始め, やがて陰性化した。X線像では浸潤巣の消退と空洞の著明な濃縮化を認め, 血沈その他一般症状も著しく改善したので31年5月に退院した。その後33年秋に濃縮化空洞の再開, 悪化を来した。

入院時分離した10γ/ml耐性株はカタラーゼ陰性, 毒力土であり, 耐性菌が減少し始めたころ分離した0.1γ/ml感受性株は, カタラーゼ陽性, 毒力卅であつた。

症例3. ■■■, 男, 55才, 病型 B₂Kb₂Plv.

やく20年来糖尿病の治療を受けていたが, 6年前に肺結核を発見され, 入院までにおよそSM60g, PAS2,000g, INH30gを使用した。

昭和31年4月入院時, 右上-, 中野の浸潤乾酪型病巣中に直径やく4cmの非硬化壁空洞を認め, 第3表のような薬剤耐性を認めた。PAS毎日, SM, INH (0.4g) 週2回併用療法を行ない, やく2カ月で空洞が濃縮化したところから1日喀出生菌数が減少し始め, 3カ月の終りには100以下となつた。その後PZA, フチバジット類似物質(0.3g)毎日併用を6カ月行ない, 一般症状が著しく改善したので31年12月退院した。INH耐性には変化がなかつた。

喀出生菌数が減少したころ分離した0.1γ/ml

第5表. 症例5. ■■■, 毒力: S (INH 0.3 γ /ml 耐性) 卅, R 卅

年月日	入院後月数	分離菌株	薬剂	生菌数 一日喀出	INH耐性						SM耐性			PAS耐性			X線像		臨床症状								
																	所見	経過 基本	過 空 洞	体温 ℃	体重 Kg	血沈 mm/1時間	喀痰回数				
					0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1								10	100		
32.11.20	1	S R	P A S	1.5×10 ⁷	卅	卅	卅	卅	卅	69	卅	卅	卅	0	卅	2	0	F 右上野肋膜肥厚, 右上-中野線維乾酪型病巣と 気管支拡張. 右下膿胸, 左中野線維乾酪型病巣	4	4b	37.5	53	37	6			
11.29				2.7×10 ⁷	卅	卅	卅	卅	++													54	23				
12.6	2			2.3×10 ⁷	卅	卅	卅	5	1	2	卅	卅	+	0	2							55	6				
33.1.10	3	5.9×10 ⁶		卅	卅	卅	卅	9	11	卅	卅	+	0	卅	3	3						53					
2.14	4	2.0×10 ⁶		卅	卅	卅	卅	11	8*												36.6	54	23				
3.20	5																					56.5	10				
4.11	6				3.2×10 ⁵	卅	+	+	+	13	1	0											57	15			
5.16	7				2.2×10 ⁵	卅	卅	卅	+	0	0												57.5	7			
6.13	8				3.1×10 ⁶	卅	卅	卅	卅	0	1	卅	卅	卅	0	卅	卅				+	右空洞出現 膿胸 Niveau					
7.3	9																						胸廓成形術				
8.10	10				胸水培養陽性																		36.8	50	32	3	
10.28	12																						36.5	48	70	5	

* カタラーゼ反応陽性

第6表. 症例6. ■■■, 毒力: S (INH 0.1 γ /ml 耐性) +, R 卅

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂	一日生菌 数	INH耐性						SM耐性			PAS耐性			X線像 所見	経過 基 本 空 洞	体温 ℃	体重 kg	血沈 mm/1時間	喀痰回数							
					0	0.1	0.3	1	3	g/ml		1	3	10	100	g/ml							1	10	100				
31 5.14			S M	P A S		2.6 × 10 ⁷	卅	0	0	0	0	0	卅	卅	+	33	0	0	0	F 左上野線維 乾酪型病巣中 に硬壁大空洞 あり、誘導気管 支開存 右上野石灰化 巣及び新しい 撒布巣									
6.25	2					4.8 × 10 ⁶	卅	0		0	0	0	卅	卅	卅	+	19	0	0										
8.2	3					4.4 × 10 ⁵	++	+	+	+	+	+																	
8.6		R				6.9 × 10 ⁵	++	++	+		+	+	++	6	2		+	+	0			3	3	36.2	44.5	33	7		
9.10	4					1.0 × 10 ⁸	卅	卅		++	++	++	卅	++	+	0	++	+	0			3	2b	36.7	45.5	43	12		
10.11	5					8.4 × 10 ⁴	++	+	+	+	14	16	18				+	12	0					36.5	47	45	4		
11.15	6			P Z A		3.2 × 10 ⁷	卅	卅	卅	卅	++	+					卅	卅	5						49	32	7		
12.19	7					7.6 × 10 ⁶	卅	++	++	28	0	0					卅	卅	1			3	2b		49.5	56	5		
32. 1.17	8					8.7 × 10 ⁶	卅	卅	卅	19	14	16	卅	卅	12	0	卅	卅	+						50.5	56	5		
2.15	9	S				4.5 × 10 ⁶	卅	卅	卅	0	0		卅	卅	0	0									51	65	7		
3.22	10					1.7 × 10 ⁷	卅	卅	卅	0	0		卅	卅	1	0					3	2b		52	46	5			
4.17	11 成形					1.1 × 10 ⁷	卅	卅	卅	0	0	0					卅	卅	++						50	5			

第7表. 症例7. ■■■, 毒力: S (INH 0.1γ/ml 耐性) +, R ±

年 月 日	入院 後月 数	分 離 菌 株	薬 剂		一 生 菌 喀 出 数	INH耐性					SM耐性			PAS耐性			X線像		臨床症状				
						0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1	10	100	所見	経過 基本 空洞	体温 ℃	体重 kg
32.9.20		R			2.3×10 ⁷	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	0	F 左全野不透明 上野に空洞2箇 右上野非硬化 輪状空洞2箇 右中野撒布巣		37	38		6	
10.25			S	P	9.8×10 ⁴													36.8	42.5	67	3		
11.15	2		M	A	3.0×10 ⁴	+	+	30	21	20	8			0	0	0			36.5	43.5			
11.29		S			2.4×10 ⁴									1	0	0				44.5	25	4	
12.6	3				1.5×10 ⁴	++	+	+	+	+	+	(10%)					左空洞稍々縮小 右空洞不明となす	2b	2a	46	78	4	
33.1.24	4				4.3×10 ⁴	++	+	+	+	+	53	++	0	0	+	56	0			50	1	2	
2.14	5				2.9×10 ⁴	+						++	+	+	0	0				51.5	1		
3.27	6				1.2×10 ⁴	+	+	+	+	+	42			+	0		殆んど不変	2b	2a	54	1		
4.20	7				9.6×10 ³	+	+	+	+	+	18 (10%)	++	0	0									
5.16	8				1.2×10 ⁴	+	65	23	22	23	5			C	32	0				56	2		
6.20	9				1.2×10 ⁵		+	+	+	+	66										3		
8.8	11				2.1×10 ³	+		+	+	35 (約12%)											4		

第8表. 症例8. ■■■, 毒力: S (INH 0.3γ/ml 耐性) +, R ±

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂		一生菌 一日喀出数	INH耐性					SM耐性			PAS耐性			X線像 所見	臨床症状											
						0	0.1	0.3	1	3	5/ml 10 100	1	3	10	100	1		10	100	経過 基本 空洞	体温 ℃	体重 kg	血沈 mm/1時間	喀痰 回数					
30.1.24	1		S	P	4.4×10^7	++						+++	+++	+++	+++	0	0	F 右上~中野に亘る巨大空洞.中にNiveauあり 下野に硬化像 肋膜癒着著明 左上野にも線維乾酪型病変 下部病巣悪化 左下野陰影増大			36.3	46.5	50	30					
2.11	2						1.5×10^8	+++	++	0	0	0	0								37	45.5		90					
3.14	3		P	Z	5.2×10^4	+	45	0	0	0	0				+++	++	0				36.5		76	30					
4.18	4						5.7×10^7	++						+++	+++	+++	+++		++	0			36.5	47.5	90	40			
8.8	8				3.0×10^8	+++	+++	+++	0	0	0	0				+++	+++		0			4	3						
10.17	10		P	A	3.0×10^7	++	++	++	4	0	0	0										4	4a	38.5		131	20		
12.26	12						1.3×10^8	+++	+++	+++	+	4	4															92	50
31.2.20	14				5.7×10^7	++	++	++	++	+	0																84	40	
5.28	17				4.0×10^8	+++	+++	+++	+++	+	6																138	25	
6.25	18		Th i a s i n		6.7×10^7	+++	+++	+++	+++	+	0	0																110	45
8.13	20					5.2×10^7	+++	+++	+++	+++	+	0	2															109	25
11.24	22					2.1×10^7	++	++	++											著変なし	4	4a	37.2						
32.2.23	25 死亡	S R				9.6×10^7	+++	+++	+++	5	1	3					+++	+++	+			36.5	43.5	107			35		

感受性株はカタラーゼ陽性，毒力卅であり，退院直前に分離した10γ/ml 耐性株はカタラーゼ反応陰性，毒力+であつた。

症例4. ■■■，男，51才，病型 B₂Kb₂Kb₂→B₃Kb₃Kb₂。

昭和25～27年ごろ定期健康診断で胸部陰影を指摘されたが，治療は受けなかつた。自然に軽快したのか，入院前3～4年間は健康診断の際注意を受けなかつた。

昭和32年4月に発病し，5月に入院した。右肺上野に2個の空洞を伴う浸潤乾酪型病巣があり，SM 100γ/ml 耐性菌，PAS 10γ/ml 耐性菌，INH 1γ/ml 耐性菌をそれぞれ高率に認めた。耐性検査の結果が判明する前にPAS毎日，SM，INH（0.4g）週2回併用を始め，一応解熱はしたが3カ月の終りに新しく右中野撒布巣が発生したので，直ちにPZA，INH（0.6g）毎日併用に変えた。このころINH 3γ/ml 耐性菌がやく1%出現している。PZA使用1カ月でいつたん10⁵まで減少した1日喀出生菌数はまもなく10⁷～10⁸程度に再増加し，反対側に空洞を伴うあらたな滲出型病巣が生じた。SM毎日筋注を追加したところ一般症状は一時的に軽快したがまもなく再び悪化した。菌のSM，PAS，INH耐性度にはその後ほとんど変化が見られなかつた。

入院後まもなく分離し得た最も耐性度の低い株は1γ/ml 耐性株であり，カタラーゼ陽性で毒力は卅であつた。10γ/ml 耐性株はごく少数しか含まれておらず，カタラーゼ陰性，毒力±であつた。

症例5. ■■■，男，47才，病型F。

10年前右滲出性肋膜炎に罹りいつたん治癒したが，3年前肺結核と診断されSMやく100g，PASおよびINHの投与を受けた。

昭和32年10月入院時X線像では右上野の肋膜肥厚，上，中野の線維乾酪型病巣と気管支拡張，下野の膿胸による濃厚陰影と圧迫性無気肺を認め，左中野にも線維乾酪型の病巣が多数散在した。喀

出生菌数，薬剤耐性は第5表のとおりであつた。PAS毎日，INH（0.4g）週2回投与により喀出生菌数はいくぶん減少したが，これとともにINH 10および3γ/ml 耐性菌が減少し，3カ月後には大部分が1γ/ml 耐性菌となつている。このころ右肺に空洞と膿胸のniveauを認め，胸廓成形術および空洞切開術を受けたがその後の経過はあまり良好でない。

入院後やく1カ月に分離した0.3γ/ml 耐性株はカタラーゼ，陽性，毒力卅であつたが，同時に分離した10γ/ml 耐性株もまたカタラーゼ陽性，毒力卅であつた。

症例6. ■■■，女，27才，病型F。

昭和31年3月に発病し，やく40日間SM，PAS併用を行ない，同年5月に入院した。

入院時X線像は左上野の線維乾酪型病巣中に太い誘導気管支を伴う大空洞があり，左中，下野および右上，中野には新旧の撒布巣と肋膜肥厚が見られた。入院時にはSM耐性菌のみを認めPASとINHに対しては感受性であつたが，PAS毎日，INH（0.3g）週2回併用を始めてから1カ月後にINH 10γ/ml 耐性菌が現われた。ほぼ同じころPAS耐性も10γ/ml に上昇し，いつたん減少した1日喀出生菌数が再増加した。PZA，フチバジット類似物質（0.6g）毎日併用に変え，再び著減した喀出生菌数がまたも増加してからやく1カ月後にINH高耐性菌の減少が始まり，INH治療7カ月ごろには0.3γ/ml までの耐性菌しか見られなくなつた。喀出生菌数は入院時と大差なく，空洞はX線像で扁平となつたが開放性であつた。その後胸廓成形術を受けて菌陰性化し，退院後も経過良好である。

高耐性菌が消失したころ分離した0.1γ/ml 耐性株は，カタラーゼ反応陽性であつたが，毒力は+でかなり弱かつた。10γ/ml 耐性株はカタラーゼ反応陰性，毒力±であつた。

症例7. ■■■，男，26才，病型F。

昭和26年に発病し種々の化学療法を受けたが，詳細は不明である。

第9表. 症例9. ■■■, 毒力: S (INH 0.1γ/ml 耐性) +, R +

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂	一生菌 喀出数	INH耐性						SM耐性			PAS耐性			X線像		臨床症状					
					0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1	10	100	所見	経過 基本空洞	体温 ℃	体重 kg	血沈 mm/1時間	喀痰 回数
31.7.30		R	<div><div>S</div><div>P</div><div>A</div><div>S</div></div> <div></div>	2.1×10^8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	23	0	1	0	+++	+	0	F 右上野濃影中 多房空洞。 右中野撒布巣 左上・中野に 浸潤巣散在し 空洞を含む 不変			37.5	42.5	110	10
9.10				1.4×10^6																36.5		73	4	
10.27	3			2.0×10^6	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++			3	3		46		5
12.1	4			7.2×10^4	+++	++	+	7	2	1												80	6	
32.1.31	6	S		9.0×10^5	+++	++	7	0	0	0		+++	+++	+++	+++							80	4	
2.23	7			1.3×10^6	+	37	0	0	0									F 左稍々吸収	2b	3		60	10	
4.23	9			1.2×10^6	+++	+	0	0														54	6	
6.4	10			3.8×10^6	+++	++	0	0				+++	+++	+++	+++							38	4	
7.5	11			5.6×10^6	+++	+++	+++	+	0	0		+++	+++	+++	+++				2a	2b		49	25	6
9.27	14			2.2×10^6	370		26	1	0	0								F 両側撒布巣は 殆んど吸収。 主病巣移り縮小 空洞はあるが 全体的に収縮 の傾向。				47.5	30	8
11.29	16			5.3×10^6	+++	+++	+++	3	0	1		+++	+++	+++	+++	43	0		2a	2b		47	7	6
33.2.14	19			1.8×10^6	+++	+++	+++	+	2										2a	2b		47.5	1	8
6.13	23 退院			4.4×10^6	+++	+++	+++	++	+	0									2a	2b		47.5	34	4

第10表. 症例10. ■■■, 毒力: S (INH 0.1γ/ml 耐性) ±, R ±

年月日	入院後月数	分離菌株	薬 剂	一生菌 喀出数	INH 耐性						SM 耐性			PAS耐性			X 線 像		臨床症状									
					Time						Time			Time			所 見	経過 基本空洞	体温 ℃	体重 kg	血沈 mm/1時間	喀痰 回数						
					0	0.1	0.3	1	3	10	100	1	3	10	100	1							10	100				
29.10.21			S M	3.6×10^7	+++	1		0	3	3	0	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	B ₂ Kb ₂ Ky ₁ Pt 右上野に空洞を含む 浸潤乾酪型病巣 左上野に線維 乾酪型病巣あり 硬壁空洞を含む			36.5	57.5	2	8	
12.27	2		P A S	6.0×10^4																			57.5	20	4			
30.2.14	4			1.8×10^2																			3	3	59.5	15	6	
4.18	6			3.0×10^3	49	47		40	46						0	0	0	0		右空洞濃縮		3	2b		59	6	6	
6.6	8	R ₁	P Z A	7.0×10^3																					60.5	4	4	
6.15		R ₂		7.8×10^3	+	+		+	+	+																8		
6.23		S ₁ R ₃		9.6×10^4	++	++		++	++	++		++	++	+	0	0	0	0								60.2		
8.8		(S ₂ S ₃ R ₄)																								56.8	12	8
8.15	10			6.0×10^6	+++	+++		+++	+++		+++	+++	0													57	2	5
10.10	12		P A S	9.0×10^3	60	100		83	80	59										左不変 右収縮像		3	2b		58	9	3	
31.1.16	15	左切除		100以下																						61	5	7
3.26	17		P A S	0																						59	6	10
9.19	右切除			切除病巣 塗抹G-9	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		C ₁ Ky ₁ Pls Re					58		10	

昭和32年9月入院時X線像では、左肺全体が不透明で、上野に誘導気管支を伴う空洞があつた。右上、中野にも浸潤乾酪型の撒布巣があり、空洞2コがあり、そのうち1コには誘導気管支を確認した。1日喀出生菌数は 10^7 程度で、SM10 γ /ml 耐性菌、INH10 γ /ml 耐性菌はそれぞれ10%程度であつた。PAS毎日、SM、INH(0.2g)週2回併用療法を行なつたところ、2週間で平熱となり、1カ月で喀出生菌数は 10^4 に減少した。その後は喀出生菌数に変化なく、INH耐性も不変であつた。空洞は3カ月後に左右ともかなり縮小し、浸潤も部分的に消退し、一般状態は徐々に改善されつゝある。

入院直後分離したINH10 γ /ml 耐性株はカタラーゼ陰性、毒力±であつた。やく2カ月後に分離した0.1 γ /ml 耐性株はカタラーゼ陽性、毒力+であつた。しかし第1図に示したとおりモルモット剖検による指数の差はわずかであり、培養成績の差も少なく、S株とR株の毒力の差はほとんどないものと考えられる。

症例8. ■■■, 男, 55才, 病型F.

昭和27年のX線像ですでに右上野の巨大空洞を認め、それからやく2年間にSM 73g, PAS 2,000g, INH16.8gを投与された。

昭和29年12月入院時には右上野から中野に及ぶ巨大空洞のほか、両側に多数の線維乾酪性病巣と肋膜癒着があつた。喀出生菌数はPZA, INH(0.3g)毎日治療によつて著減したがまもなくもとどおりに再増加し、その後は最後までほとんど変らなかつた。INH耐性は入院後12カ月までは漸次上昇しているが、その後は死亡するまでほとんど変化しなかつた。X線所見は入院後やく4カ月ごろにある程度の増悪を見た後は変化なく、空洞の閉鎖ないしあらたな開放は認められなかつた。

死亡ま前に分離した0.3 γ /ml 耐性株はカタラーゼ陰性、毒力+, 10 γ /ml 耐性株はカタラーゼ陰性、毒力±であつた。モルモットの臓器、リンパ節培養成績を合わせて考えると、両株の毒力の差はほとんど問題にならない程度と思われる。

症例9. ■■■, 男, 45才, 病型F.

昭和27年に肺結核の診断を受けたが全く不規則に各種抗結核剤を使用しているうちに悪化し、31年7月に入院した。

右上野濃厚陰影中に多房性空洞があり、中野に多数の撒布巣があつた。左上、中野にも浸潤乾酪型の病巣が多数散在し、その中に小空洞があり、両側下野に肋膜癒着が見られた。喀出生菌数と薬剤耐性は第9表のとおりであつた。SM週2回、PAS毎日併用1カ月半でSM 100 γ /ml 耐性菌が高率に現われ、これはその後全く変化しなかつた。PZA, INHG (sodium glucuronate isonicotinyl hydrazone) (1g) 毎日併用に変えたところ、X線像は不変であつたがINH高耐性菌は減少し始め、同時に減少し始めた1日喀出生菌数がすでに再増加しかゝるころもINH耐性菌の割合は減少を続け、ついに0.1 γ /ml 耐性となつた。そのころのX線像では撒布巣の消退が見られるが、空洞を含む主病巣には著変はなかつた。ところがPZA, INHG 治療9カ月ごろになると、喀出生菌数は全く不変のまま再びINH耐性が上昇し始めた。X線所見は全体に硬化収縮像が増したのみで著変はなかつた。

INH耐性が低下しきつたところに分離した0.1 γ /ml 耐性株はカタラーゼ陽性で毒力+, 入院直後に分離した10 γ /ml 耐性株はカタラーゼ陰性で毒力+であつた。すなわちモルモット剖検所見も培養成績も両株につき全く同程度であつた。

症例10. ■■■, 男, 26才, 病型. B₂Kb₂Ky₁ Pt.

昭和26年に発病し左人工気胸術を受けていたが、翌年反対側にも病巣を生じ、SM約10gを使用した。

昭和29年10月入院時X線像では、右上野全体に浸潤乾酪性病巣が拡がり、空洞を含んでいた。左上野にはやゝ硬化像の見られる浸潤があり、硬壁と思われる空洞がかなり太い誘導気管支をもつて開放していた。喀痰中の菌にはSM10 γ /ml 耐性が認められたが、INHに対してはごく少数の耐性菌集落を散見するのみであつた。PAS毎日、

INH (0.4 g) 週2回併用に変えてから4カ月目の検査でINH高耐性菌を高率に認め、その後は菌陰性化するまでずっと同程度の耐性を保った。この例は後に両側の肺区域切除術を受けたが、左S₁₊₂, S₃の病巣中結核菌は塗抹陽性培養陰性であつた。喀痰についてはこのような所見はなかつた。

この例はINH耐性が最高に達したころの2カ月間に分離した0.1 γ /ml耐性株3, 10 γ /ml耐性株4についてそれぞれ動物実験を行なつた。0.1 γ /ml耐性株はみなカタラーゼ陽性であつたが毒力は著しく低く、カタラーゼ反応陰性の10 γ /ml耐性株と等しく、すべて毒力土であつた。

考 案

I. INH耐性菌のカタラーゼ活性およびモルモットに対する毒力。

INH耐性結核菌の中には、モルモットに対する毒力が著しく低下したものがあることは、多くの研究者によつて見出され、1 γ /ml程度の耐性菌は必ずしも著しく弱毒化しているとは限らないが、10 γ /mlまたはそれ以上の耐性菌の多くは正常モルモットに対する毒力を著しく減じていることが認められるように^{7) 8)} なつた。次いでINH耐性菌のカタラーゼ活性低下が問題となり⁹⁾、それらの間にかかなり密接な関係のあることが一般に知られるようになった。しかしINH耐性菌必ずしもカタラーゼ陰性とは限らず、また必ずしも弱毒とは限らないことはすでにMiddlebrook⁹⁾をはじめとして多くの研究者によつて指摘された。

わたくしの実験について以上の関係をみると、高耐性株は大部分カタラーゼ陰性、弱毒であつたが、カタラーゼ反応陽性、強毒の1株(症例5)もあつた。低耐性株は大部分カタラーゼ陽性であつたが毒力は強いものと弱いものとはほぼ相半ばし、中には0.3 γ /ml耐性ですでにカタラーゼ陰性、弱毒の株(症例8)もあつた。

こゝで臨床的耐性の限界について考えてみたい。患者の有する菌が或薬剤に対して耐性になつた、という表現は、試験管内で薬剤感受性が低下

したということに加えて、その患者にその薬剤を従来どおりの方法で投与しても治療効果が期待できないであろうという価値判断を含んでいる¹⁰⁾。しかし、菌の何割の薬剤感受性がどの程度まで低下するとその薬剤の治療効果が得られなくなるか、ということは必ずしも画一的には決められない¹¹⁾。また現在日常用いられている耐性検査法ではかなりの誤差が避けられない¹²⁾。病巣の状態から考えると、ほとんど血中濃度そのまゝの濃度で薬剤が病巣中に達し得る場合もあろうし、それよりはるかに低濃度の薬剤しか達し得ない場合もあろう。ある患者のある病巣内の薬剤濃度で発育阻止されない菌がその病巣内にあるとすれば、その菌はその人にとって臨床的耐性菌と言ひ得るであらう。病巣内薬剤濃度は薬剤投与量、投与方法によつても変わり得るし、病巣をめぐる組織の状態によつても変わり得る。また体内のINH不活化の程度にはかなりの個人差があるといわれ、これが低耐性菌を生ずる一因をなすとの考えもある。

このような考え方から、わたくしが実験に使用した菌株を見ると、R株群はもちろんS株群も、症例2および3の0.1 γ /ml感受性株を除くほかはすべて臨床的耐性菌と考えてさしつかえないように思われる。なぜならば、それらの患者はINHを含む化学療法を受けながら、0.1 γ /ml以上の耐性菌を含む多量の排菌を8カ月ないし2年間続けている患者で、INHによる制菌作用は少なくとも喀出生菌数の上からはほとんど認められず、たゞ喀痰中から耐性0.1 γ /ml以下の菌が消失しているにすぎないからである。これらの低耐性菌の中にはモルモットに対し強毒のものも含まれている(症例1, 4, 5)。菌のモルモットに対する毒力と患者の臨床経過との間に関係が認められるかどうか、次に検討してみる。

II. モルモットに対する菌の毒力と臨床経過との関係。

結核菌の毒力とは何か、という問題は非常に複雑であり、さまざまな方面から解析が試みられているがまだ完全な解明にはほど遠い現状である。

第11表. モルモットに対する菌の毒力と臨床経過の関係

	症例	S株のINH耐性 μg	毒力		臨床経過
			S株	R株	
経過良好例	2. []	<0.1	+	±	軽快, 後に再悪化
	3. []	<0.1	++	+	〃, 時の排菌
	6. []	0.1	+	±	胸廓成形術, 軽快
	7. []	0.1	+	±	一般症状改善, 排菌持続
	9. []	0.1	+	+	一般症状僅かに改善, 排菌持続
	10. []	0.1	±	±	肺区域切除術, 軽快
経過不良例	1. []	0.1	++	±	死亡
	4. []	1.0	++	+	シニープを繰り返す
	5. []	0.3	+++	++	胸廓成形術無効, 気管支瘻
	8. []	0.3	+	±	死亡

注: R株はすべてINH 104/mg 耐性

菌の生体内増殖能力という面は比較的捉え易く, 実験結核症の病変の進行程度の観察, 種々の定量培養法などを用いて研究がなされている。一方, 結核菌の生物学的, 生化学的性状の面からさまざまな試験管内実験が試みられ, 中でも Bloch らの **cord factor** が結核菌の毒力のにない手として注目を引いたが, その後の研究の結果多くの批判が起こり, **cord factor** を直接毒力と結びつけることはできないといわれている¹³⁾。しかしこの問題に関連して結核菌体成分の毒性に関する研究が一層盛んになり, 山村は空洞の形成機作が結核アレルギーに基づくものであるとし, その抗原としてリポ蛋白が作用することを実証した。

結核菌の毒力とは単に菌自身の性質ではなく, 侵襲を受けた宿主の反応性によっても著しく修飾されるものと考えられる。したがって, モルモットに対する毒力が減弱しているからといっても, 人体に対する毒力も減弱していると推定するには, なんらかの根拠がなければならない。Middlebrook⁹⁾ は各種動物による実験を比較し, 人体はカタラーゼ陰性結核菌に対して, マウスよりもモルモットやウサギに似た反応を示すはずであると推論している。Steenken¹⁴⁾ らは正常モルモットに対しては弱毒のカタラーゼ陰性INH耐性菌が, あらかじめ珪肺症を形成しておいたモルモットには著明な珪肺結核症を惹起し得たと報告している。この実験結果は, 人珪肺症に肺結核を合併

する頻度が高いことと一致し, モルモットと人体のある種の反応性に類似点があることを窺わせる。ともに, 宿主側の条件によつては弱毒菌によつても感染が起こり得ることを示している。INH耐性結核菌によりあらたな感染が起こった例の報告はときどき見られるが^{15) 16)}, わたくしどもは最近同様の3例を経験した。また中泉らによれば, INH耐性菌によるシェーブが, 頻度は少ないながらも数例観察されたという。これらの例における耐性菌の毒力の問題も今後広く検討されねばならない。

わたくしの症例について菌の毒力と臨床経過の関係を見ると第11表のようになる。S株, R株ともに強毒の症例5が経過不良であり, 両株とも弱毒の5例中4例までが一応経過良好か少なくとも悪化しなかつたことは, あたかも毒力と臨床経過の間に平行関係があるかのように思わせる。しかし症例6は重症とはいえ比較的病巣がまとまつており, 年令も若く, 胸廓成形術が著効を奏したものの, 症例7および9は好転といつても單に血沈, 体重など一般症状にある程度の改善を見ただけで依然排菌を続けているもの, 症例10は中等症で両側肺区域切除を行ない得たものであつて, 菌の弱毒化が直ちに好転の原因であるということは何の例についても困難である。さらに, 死亡した症例8から検出された菌株がいずれも弱毒であつたことは, 菌のモルモットに対する毒力をもつて患者の予後を推測することの困難性を示すもの一つである。

Ⅱ. INH耐性低下と菌の毒力.

INH治療によつていつたん現われたINH耐性が低下すること, すなわちINH耐性菌, ことに高耐性菌の全喀出菌に対する割合がINH治療続行中, あるいは中止後に減少する例は非常に多い。臨床的観察上SMやPASに対する耐性値の低下を認めることも, もちろんないわけではないが, INHの場合に比べればはるかに少ない。

今回観察した10例について見ると, 観察期間中にINH耐性低下を来したものの3例, 上昇後不

変6例，低下後再上昇1例であつた．SMについては低下1例，不変8例（他に検査回数が少なく推移不明のもの1例），PASについては上昇6例，不変2例（他に終始1 γ /ml 感受性であつたもの1例，検査回数が少なかったもの1例）であつた．

INH耐性低下の主な原因とした次の場合が考えられる．

A. 同一患者肺内に排菌源がいくつかあり，おのおの菌群の耐性度およびその分布が異なるため，経過中時期を異にして排菌源が閉じたり開いたりすると，それに従い喀出される菌群の耐性分布が変動する．

B. INH高耐性菌は低耐性菌ないし感受性菌に比べ，毒力の減弱しているものが多い．毒力差のある菌が同一病巣内に混在していると，より強毒な菌の発育がより弱毒な菌の発育を凌駕するので，あたかも耐性が低下したかのごとく見える．

C. 高度のINH耐性菌の中にはその増殖にヘミンその他の発育因子を要求し，あるいはMnイオンその他の物質によつて，著しく発育阻害されるものがあるので，患者体内環境では発育し得ても試験管内では発育し得ないものがある．

なおこのほかに秋葉¹⁰⁾は細菌の薬剤耐性一般の問題として，耐性復帰の機序を，(a)感性菌体と耐性菌体との増殖速度の差，(b)遺伝子の逆の自然突然変異，(c)遺伝子の組換えによる変異，(d)いわゆるsensitizer（感作物質）による誘導変異，の四点から論じているが，小酒井¹⁰⁾の実験によれば，INH耐性低下例から分離した10 γ /ml 耐性株を薬剤を含まぬ培地で継代しても耐性低下の傾向が見られなかつた．すなわち結核菌については，INH耐性低下例のINH高耐性菌は逆変異を起こし感受性に復帰し易いという傾向は認められなかつた．

A. 排菌源の開閉について

同一個体内でも病巣が異なれば耐性分布もまた異なり得ることは，多くの報告により明らかである．したがつて，Aの機序による耐性低下もあることは充分可能である．X線上單一病巣と思われ

ても手術あるいは剖検により2コ以上の排菌源が見つかることは中泉¹⁰⁾らの報告のとおり，まゝあることで，この点も耐性低下例の検討にさいし注意せねばならない．

しかし，これのみでは説明し得ない点もある．もしこうした機作によるINH耐性低下が多いとすれば，SMやPASについてもほぼ似た頻度で耐性低下があつてもよさそうに思える．INHは被包乾酪巣や一旦濃縮，閉鎖した空洞を軟化し開放し易い傾向があるといわれているので，中泉らの考えのように，INH長期治療中，高耐性菌が持続的に排出されているところへ閉鎖性低耐性病巣が開放性となり，そこからの排菌が加わつたため測定上耐性低下として表現されるという現象も起こり得ると考えられる．これもINH治療中のINH耐性低下がSMまたはPAS治療中のSMまたはPAS耐性低下より起こり易い理由の一つかもしれない．しかし一方，INHを含まぬSM，PAS治療の方が，INHを含む治療よりも誘導気管支の狭窄，閉鎖を起こし易いということから考えれば，高耐性排菌源の閉鎖による耐性低下はSM，PAS治療中のSM，PAS耐性菌についてより多く起こつてもよさそうに思われる．またINH治療中止後数カ月を経てから見られるINH耐性低下は，いかに説明すべきであろうか．このときはINHの病巣軟化作用は，もはや働いていないのだから，病巣の閉鎖や開放が起こるとすればSMやPASの耐性変動（低下も上昇も）もINHのそれもほぼ同じ頻度で起こつてもよいのではなからうか．それとも先行する治療の種類によつて治療中止後の病巣の運命が異なり，その差が耐性変動の差として現われるのであろうか．これらの点については，さらに検討を要する．

わたくしの症例はいずれもほとんど全期間を通じてINH治療を受けているので，治療中止後の変化を見ることはできなかつたが，INH耐性低下例について次に検討してみる．

症例6では，SM中止後やく3カ月でSM耐性

低下, INH治療中INH耐性著明低下が見られた。これらの変化を1日喀出生菌数の消長と関係づけて考えることは困難であつたが, X線像で主要排菌源と思われる大空洞がやゝ扁平となり, 誘導気管支も屈曲した。ほかに排菌源と思われる空洞を証明し得なかつたが, この例は排菌源の器質的条件が一部加わつて耐性変動を示したと考える方が説明し易い。菌の毒力についてはS株+, R株±で少ないながらも差が認められたが, これについては後述する。

症例9はSMおよびPAS耐性に变化なく, INHG服用中に著明なINH耐性低下を来した。これはPZA併用を始めて喀出生菌数が減少したところとほぼ一致するが, 菌数が再び増加しPZA投与前と同程度に戻つてもINH耐性は低下したままであつた。しかし, やく8カ月後に再びINH耐性上昇を見た。このさい喀出生菌数は全く不変であつた。X線像はINH開始以後徐々に撒布巣の消退と主病巣全体のわずかな収縮を見せたが, 空洞そのものにはほとんど変化がなかつた。この例の耐性変動は排菌源の開閉によるという根拠を欠き, しかも高耐性菌, 低耐性菌とも毒力+でその間に差がない。説明困難な例である。

症例2は空洞が濃縮閉鎖するより前, まだ喀出生菌数の減少しないうちにINH耐性低下を来した。症例5は耐性低下を来したところのX線写真がないのではつきりしないが, もともと陳旧性線維乾酪型病変に膿胸を伴なつていたもので, 耐性低下開始後6カ月の写真では新空洞出現と膿胸のniveau発生を認めた。したがつて高耐性病巣の閉鎖は考えにくい。しかも1日喀出生菌数は耐性低下開始後にいくぶん減少しているのだから, あらたに多量の低耐性排菌が加わつて高耐性菌の割合を少なくしたとは考えられない。この2例はともにS株, R株間の毒力差を示しているのだから, 次にその面から検討を加えてみたい。

B. 菌の毒力差と耐性低下

佐藤³⁾はH37Rv株のINH感受性株と耐性株を混合して継代培養したところ, 耐性菌の占める割

合が次第に小さくなつたが, これは両者の発育速度の差によると結論した。さらに佐藤²⁰⁾はINH長期治療中の患者から分離した耐性菌のモルモットに対する毒力を測定し, 耐性低下例の10γ/ml耐性菌は, 低下しなかつた例の耐性菌に比べて毒力が減弱していることから, 耐性菌の運命を決定するのはその毒力の強弱であろうと推論している。小酒井⁴⁾の実験によれば, (1)試験管内継代により高耐性菌の割合が減少した2例で, 高耐性菌と低耐性菌のモルモットに対する毒力を比較したところ, 低耐性菌の方が強かつた。(2)生体内で耐性低下を認めた例の耐性菌感受性菌の混合した喀痰材料を試験管内で継代したところ, 耐性菌の割合が激減した。(3)生体内で耐性低下を認めた1例で, 耐性菌が感受性菌に比し著しく弱毒であつた。以上の結果から小酒井は, モルモットに対する菌の毒力が人体の場合と平行するとの仮定のもとに, 同一病巣内に耐性菌と感受性菌ないし低耐性菌が混在する場合, 高耐性菌の毒力がより弱ければ耐性低下が見られ, 両者の毒力が等しければ耐性が持続するという仮説を提示した。

今回の実験例を毒力の関係から分類してみると次のようになる(ただし症例4は10γ/ml耐性菌の割合が非常に少ないので除外した)。

(1) S株の毒力がR株の毒力より明らかに強く, R株は弱毒のもの: 耐性低下1(症例2), 不変2(症例1および3)。

(2) S株の毒力の方がやゝ強いが, 両株とも強毒のもの: 耐性軽度低下1(症例5)。

(3) S株の方がやゝ強いが両株とも弱毒のもの: 耐性低下1(症例6)。

(4) 両株とも弱毒でほとんど差がないもの: 不変3(症例7, 8及び10), 低下後再上昇1(症例9)。

すなわち耐性低下例は3例とも毒力差の有る群に属し, 不変5例中2例は毒力差の有る群, 3例は毒力差のほとんど無い群に属した。

症例2および5はS株R株間の毒力差が著明であり, かつ排菌源の開閉による耐性低下は考えに

くいこと前述のとおりである。これを小酒井の仮説にあてはめれば容易に説明できる。また症例6は両株とも弱毒で平均指数の差はわずかであつたが、モルモット個体の指数の間には差が少なく、おのおのの平均値附近によくまとまっていたので、多少は毒力に差があるものと考えられた。ただしこの例は前述のとおりSM耐性変動の面から、病巣の開閉によつても一部影響を受けていると考えられた。

毒力に差がありながら耐性に変化を来さなかつた症例1および3をこの仮説で説明することはできない。両者とも、X線像ではつきりした空洞は1コであつたが、病変の拡がりはかなり広いので、数コの排菌源を持ちおのおのから耐性度の異なる菌を排出していた可能性を否定することはできない。

両株とも弱毒で耐性不変であつた症例7、8および10は上述の仮説でよく理解できる。これらのうち症例10の菌は、ことに弱毒化がはなはだしく、合計7株を分離してモルモットに接種したが剖検材料培養が全く陰性だつた株が4株あり、培養陽性の株も少数個体につき集落数コをかぞえたのみであつた。

C. 高耐性菌の培養上の問題

INH耐性菌の栄養要求性についてはFisher, Middlebrook らをはじめとして多くの研究があり、臨床的にも患者材料の塗抹陽性培養陰性の現象から培養条件が種々問題になつている。同一患者から喀出されている耐性菌が培養上次第に減少することは、実際に耐性菌が減つて来たのか、体内では増殖可能なのに試験管内での増殖能力を失ないつゝあるのか、区別することは必ずしも簡単ではない。さらに研究を要すると思われる。

結 論

1) 一般にINH耐性菌はカタラーゼ活性が低く、モルモットに対する毒力が弱いことが知られているが、わたくしの実験でもそのような傾向が

確認された。しかし例外も認められた。

2) 同一患者についてINH10 γ /ml 耐性株(R株)と、その患者が有する最も耐性度の低い株(S株)との毒力を9臨床例で比較し、その毒力の差とINH耐性の持続ないし低下との関係を検討した。同一病巣内の高耐性菌の毒力が低耐性菌の毒力より小さいとき、耐性低下が見られるという小酒井の仮説をもつて説明し得たものは6例であつた。しかし他の3例はこの仮説では説明できなかった。INH耐性低下には菌の毒力の差のほか排菌源の開閉が関係していることは明らかであるが、その他にも種々の要因が考えられ、今後の研究を要する。

3) モルモットに対する菌の毒力と患者の臨床経過との間には明らかな相関は認められなかつた。この問題についてもなお例数を増して検討する必要がある。

主要文献

- 1) Pansy, F., et al.: Am. Rev. Tuberc., 65: 761, 1952. —2) 熊谷岱蔵他: 日結, 12: 609, 昭28. —3) 佐藤直行: 結核, 30: 119, 昭30. —4) 小酒井望: 第32回日本結核病学会総会シンポジウム; 結核, 32: (特集号), 65, 昭32. —5) 石川哲也: 千葉医学会雑誌, 33: 563, 昭32. —6) 小酒井望他: 臨床病理, 1: 32, 昭28. —7) Middlebrook, G., et al.: Science, 118: 297, 1953. —8) Mitchison, M. B.: Brit. Med. J., (i) No. 4854, 128, 1954. —9) Middlebrook, G., et al.: Am. Rev. Tuberc., 70: 852, 1954. —10) 小酒井望, 三上次郎: 結核研究の進歩, No. 22: 104, 昭33. —11) 杉山浩太郎: 臨床と研究, 31: 328, 昭29. —12) 小酒井望他: 臨床病理, 4: 278, 昭31. —13) Dubos, R.J.: Mechanisms of Microbial Pathogenicity, 103—125. The University Press, Cambridge, 1955. —14) Steenken, W., Jr., et al.: Annual Meeting of the American Trudeau Society, May, 1958. (abstr., Am. Rev. Tuberc., 78: (2), 309, 1958). —15) Meissner, G.: Beitr. Klin. Tbk., 116: 125, 1956. —16) 伊藤忠雄他: 診断と治療, 45: 1089, 昭32. —17) 秋葉朝一郎: 医学のあゆみ, 13: 250, 昭27. —18) 小酒井望: 日結, 16: 573, 昭32. —19) 中泉直正他: 胸部疾患, 3: 55, 昭34. —20) 佐藤直行: 結核, 30: 247, 昭30.