

多剤抗結核剤耐性肺結核症患者への治療の試み

第1報 デメチル・クロルテトラサイクリン〔レダマイシン
(米国レダリー社)]の抗抗酸菌作用について

竹中哲夫・東村道雄

国立療養所中部病院(院長 前原義雄博士)

受付 昭和44年12月15日

A TRIAL OF TREATMENT FOR PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS SHOWING MULTIPLE RESISTANCE TO ANTI-TUBERCULOUS DRUGS*

Part 1. A Fundamental Experiment on MIC of Demethyl-chlortetracycline
(LM) to *M. tuberculosis* and Other Mycobacteria

Tetsuo TAKENAKA and Michio TSUKAMURA

(Received for publication December 15, 1969)

In order to find out the effective treatment for pulmonary tuberculosis patients showing multiple resistance to anti-tuberculous drugs, the authors have been testing the anti-tuberculous activity of various antibiotics sold at the market. It was found that demethyl-tetracycline showed anti-tuberculous activity, and the following experiments were conducted.

In the first experiment, the minimum inhibitory concentration MIC of LM (demethyl-chlortetracycline) to *M. tuberculosis* and other mycobacteria was measured. It was revealed that the MIC of LM to *M. tuberculosis* was 25mcg/ml, and LM was effective to various mycobacteria. The growth of *M. avium* and *M. abscessus* was not inhibited by LM, while *M. intracellulare* and *M. fortuitum* were susceptible to LM.

In the second experiment, the combined effect of LM with other anti-tuberculous drugs was tested. It was found that the combined effect of LM was demonstrated exclusively with EB for *M. tuberculosis* and other mycobacteria.

ここ数十年における化学療法の進歩は日本を初めとする全世界の医学界に驚異的貢献をもたらした。とくに結核症患者の絶対数の減少は各国の療養所の転換あるいは廃止という結果さえ生ずるといふ有様ではあるが、その反面内藤¹⁾のいう化学療法剤に耐性、あるいは耐性菌による感染した患者の増加という必然性を伴うといふことは否定しえない事実のように思われる。私たち日常結核症患者の診療に従事している医師にとつて、これらの耐性患者、とくに多剤高耐性患者への治療はもつとも頭を悩ませる問題の1つといえよう。私たち国立療養所中部

病院に勤務する医師の中で肺・気管支内常在菌研究グループというものを作り、Host-Parasite Relationとして肺結核症を研究してきたが、最近少しく立場を変えてHost-Medicament-Parasite Relationとして肺結核症を含むすべての感染症をみてきました。その一環として既市販の抗生物質の結核菌を初めとする抗酸菌に対する作用を調べてみたところ、たまたまクロルテトラサイクリン系物質に抗結核菌作用があることが判明したので私たちが行なつた研究について報告したい。

* From the National Sanatorium, Chubu Chest Hospital, Aichi-Prefecture 474 Japan.

研究方法

a) 抗酸菌に対する MIC

試料は日本レダリー社研究室より提供を受けた塩酸デメチル・タロルテトラサイクリン (Lot No. 48151-48168) (以下 LM と称す), 失効率 1.1%, 1mg 中 941mcg 含有の原末を使用し, 1% 小川培地に ml 当り 200mcg, 100mcg, 50mcg, 25mcg, 12.5mcg, 6.25mcg, 3.1mcg, 1.6mcg, 0.8mcg の LM 含有濃度になるように培地を作製, 被検菌株として *M. tuberculosis* H₃₇Rv, *M. tuberculosis* Aoyama B, *M. tuberculosis* Yamada, *M. bovis* Ravenel, *M. bovis* BCG, *M. bovis* D-4, 非定型抗酸菌としてグループ I *M. kansasii* P-1, 同 P-16, 同 Bostrum D-35, グループ II *M. scrofulaceum* ATCC 15978, 同 ATCC 19073, 同 ATCC 14470, グループ III *M. avium* ATCC 15769, 同 ATCC 19025, *M. intracellulare* ATCC 19176, 同 ATCC 19078, 同 ATCC 15984, グループ IV *M. abscessus* 380, 同 481,

同 518, *M. fortuitum* 334, 同 330, 同 313 の諸菌株を使用, 37.0°C 4 週間培養にて LM の結核菌および非定型抗酸菌に対する MIC を検査した。

b) 結核菌および非定型抗酸菌に対する LM と他剤との併用効果

LM の結核菌および非定型抗酸菌に対する発育阻止作用のあることが研究 a) で分かったが, さらにその効力を増大せしめるには併用薬剤として何を調べばよいかの命題への回答としての実験で研究 a) と同様の培地にエタンプトール(以下 EB と略記) 0.5mcg/ml, 同 1mcg/ml, TH 5mcg/ml, SF 5mcg/ml, SM 5mcg/ml, KM 10mcg/ml を加えた培地を作製, 被検菌として結核菌 *M. tuberculosis* H₃₇Rv を, 非定型抗酸菌のグループ I *M. kansasii* P-16, グループ II *M. scrofulaceum* ATCC 15978, グループ III *M. intracellulare* ATCC 15982 の諸菌を使用し, MIC をみた。このさい特に注意したことはコロニー数あまりにも多くふえて判定に誤りをおかすということ東村のいう Actial count により菌

Table 1. MIC of LM to Mycobacteria

Strain / Ledermycin mcg/ml in 1% Ogawa culture media	MIC (mcg/ml)									
	200	100	50	25	12.5	6.25	3.1	1.6	0.8	0
<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>M. tuberculosis</i> Aoyama B	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. tuberculosis</i> Yamada	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>M. bovis</i> Ravenel	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. bovis</i> BCG	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>M. bovis</i> D-4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Group I.										
<i>M. kansasii</i> P-1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. kansasii</i> P-16	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>M. kansasii</i> Bostrum D-35	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Group III.										
<i>M. avium</i> ATCC 15769	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. avium</i> ATCC 19025	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. intracellulare</i> ATCC 19176	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>M. intracellulare</i> ATCC 19078	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>M. intracellulare</i> ATCC 15984	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Group II.										
<i>M. scrofulaceum</i> ATCC 15978	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>M. scrofulaceum</i> ATCC 19073	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>M. scrofulaceum</i> ATCC 14470	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Group IV.										
<i>M. abscessus</i> 380	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. abscessus</i> 481	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. abscessus</i> 518	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. fortuitum</i> 334	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. fortuitum</i> 330	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>M. fortuitum</i> 313	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

#: Minute colonies

KM 10mcg/ml においては LM 単独の場合と変りなく、すなわち併用効果は認められなかつた。グループ II の *M. scrofulaceum* ATCC 15978 においては SF 5 mcg/ml に感受性を有し菌発育阻止が大なるため判定ができなかつたし、また EB, TH, SM, KM の諸剤との併用はいずれもその併用効果は認められなかつた。グループ III の *M. intracellulare* ATCC 15982 に対しては SF 10mcg/ml の時併用効果をみたのみで EB, TH, SM, KM の薬剤との併用効果は認められなかつた。

考 案

諸家²⁾の研究によれば結核菌にする諸抗結核剤の MIC は 1% 小川培地で INH 0.05mcg/ml であり、SM 2~3 mcg/ml, PAS 0.2mcg/ml, KM 25~50mcg/ml, VM 25~50mcg/ml, CPM 25~50mcg/ml, TH 25~50mcg/ml, CS 20~40mcg/ml, EB 2.5~5mcg/ml, Tb₁ 1~10mcg/ml の値 (添加濃度) を示すというので LM の MIC 25mcg/ml は KM, VM, CPM, TH と同程度の結核菌に対して抗菌力を有するものといえよう。真下³⁾によると化学療法剤の併用療法の原則は組合せがある菌に対し、協同的であらねばならないとされている。Jawetz⁴⁾らは併用時の殺菌効果から次のごとく分類している。すなわち第 1 群として Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Neomycin, 第 2 群として Chlortetracycline, Chloramphenicol, Oxytetracycline, Tetracycline をあげており、第 1 群のものは互いに協同的であり、拮抗作用を認めることはない。第 2 群のもの同志ではだいたい相加的であり、相乗作用、拮抗作用はない。両群を併用した場合、第 1 群のあるものに対し抵抗性を示すときは協同作用がみられるといつている。さらに真下⁵⁾は臨床上の化学療法に対する反応と試験管内感受性度との間にはだいたい平行関係があるという。

結 論

研究 a) において LM の結核菌発育阻止能力は KM, VM, CPM, TH と同程度であり、拡大解釈が許されるならば CS と抗結核剤としてほぼ同位置に位置されるらしい。また非定型抗酸菌に対しても感受性を有し、とくに興味を呼んだのはグループ III の *M. avium* と *M. intracellulare* に示した感受性の違いで従来この両者は生化学的に同定が困難とされていたが LM に対する感受性を利用すれば比較的簡単に同定が可能となるのではないかと思われる。グループ IV の *M. abscessus* と *M. fortuitum* の間でも同様に感受性の差がみられた。

研究 b) は臨床上への応用という点をねらった実験で LM にどういふ薬剤を組合せて使用すれば効果的であるかというねらいであつたが EB 以外に併用効果が認められなかつた。そして LM の利点は竹中⁶⁾が一般細菌に対する耐性獲得が弱いという臨床成績より考えて多剤抗結核剤耐性患者への治療に使えるのではないかという希望をもたらしめるものといえよう。

擲筆に当たり本研究のために試料を提供下さつた日本レダリー株式会社の方々および本院研究室の方々へ厚く感謝致します。

文 献

- 1) 内藤益一：内科学 (上巻) p. 248, 1966, 医学書院。
- 2) 堂野前維摩郷編：結核ハンドブック, p. 161, 昭 44, 日本レダリー社。
- 3) 真下啓明：内科学 (上巻) p. 481, 昭 39, 文光堂。
- 4) Jawetz, E.: Antibiotics Synergism and Antagonism, Arch. Int. Med., 90 : 301, 1952.
- 5) 真下啓明：内科学 (上巻) p. 482, 昭 39, 文光堂。
- 6) 竹中哲夫：第 7 回日本胸部疾患学会総会, 口演, 昭 41, 新潟市。