

原 著

非定型抗酸菌に対するサルファ剤の抗菌作用について

—In Vitro の実験成績—

外 間 政 哲

琉球大学保健学部・附属病院中央検査部

受付 昭和 51 年 5 月 4 日

IN VITRO SENSITIVITY OF THE SULFONAMIDES
AGAINST ATYPICAL MYCOBACTERIA

Seitetsu HOKAMA*

(Received for publication May 4, 1976)

In vitro sensitivity of sulfisomesole (SMX), sulfoxasole (SI) and sulfisomesole+trimethoprin compound (SMX+TMP) against 15 strains of atypical mycobacteria was studied.

By using 1% Ogawa's egg-medium, concentration of each drug was set up at 12.5, 25.0, 50.0 and 100.0 mcg/ml.

Among the tested atypical mycobacteria, *M. smegmatis*, *M. ulcerans* and *M. scrofulaceum* showed no growth at 12.5 mcg/ml or less concentration of either of these drugs.

M. marinum, *M. kansasii* and *M. avium* showed no growth between the drug concentration level of 25 mcg/ml and 50 mcg/ml. On the other hand, these sulfonamides showed no sensitivity against *M. phlei* and *M. fortuitum*.

緒 言

臨床的に非定型抗酸菌症を取り扱う場合に、最も問題となる点はいかなる薬剤が感受性を有するかを見出すことである。大部分の抗結核薬には感受性を示さず、治療上大きな困難を感ずることもしばしばである。著者は以前より一部の非定型抗酸菌症、例えば、*M. marinum* 感染症等に対して、サルファ剤が有効であることに着目していたが¹⁾、今回はより幅広い非定型抗酸菌群に対するサルファ剤の *in vitro* の抗菌作用に関する実験的検討を行なつたので、その成績につき報告する。

実験材料ならびに実験方法

非定型抗酸菌15株につき検討した。これら菌株はすべて西ドイツ、Forschungsinstitut für Biologie und Me-

dizin, Borstel の Schröder 博士の御好意により分譲していただいたものである (Table 1)。

すなわち、*M. marinum* 2株、*M. smegmatis* 2株、*M. phlei* 2株、*M. fortuitum* 2株、*M. ulcerans* 1株、*M. scrofulaceum* 2株、*M. kansasii* 2株、*M. avium* 2株である。

使用せる薬剤は Sulfisomesole (SMX)、Sulfoxasole (SI)、Sulfisomesole+Trimethoprin (SMX+TMP) の 5 : 1 の配合剤の 3種類である。培地は 1%小川培地²⁾で、薬剤はプロピレングリコールにより溶解し、これらの濃度段階をそれぞれ 12.5, 25.0, 50.0, 100.0 mcg/ml とした。

接種菌量は 10^{-3} コとし、培養温度に関しては *M. marinum* ならびに *M. ulcerans* は室温で、その他の菌株については 37°C にて培養した。

* Professor, Central Laboratory, Ryukyu University Hospital, 585 Yogi, Naha City, Okinawa, Japan.

Table 1. Strains of Atypical Mycobacteria

1) <i>M. marinum</i> # 12332
2) <i>M. marinum</i> # 8671
3) <i>M. smegmatis</i> SN 1
4) <i>M. smegmatis</i> SN 2
5) <i>M. phlei</i> SN 105
6) <i>M. phlei</i> SN 108
7) <i>M. fortuitum</i> 7127/69
8) <i>M. fortuitum</i> 5098
9) <i>M. ulcerans</i> 300 (ATCC 19423)
10) <i>M. scrofulaceum</i> 904
11) <i>M. scrofulaceum</i> 919
12) <i>M. kansasii</i> 2000
13) <i>M. kansasii</i> 7356
14) <i>M. avium</i> 3533/68
15) <i>M. avium</i> 952/70 (Serotype 11)

Table 2. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. marinum*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration		
			2 wks	3 wks	
<i>M. marinum</i> # 12332	Control		(+)	(+)	
	SMX	12.5	(-)	(+)	
		25.0	(-)	(-)	
		50.0	(-)	(-)	
		100.0	(-)	(-)	
	SI	12.5	(-)	(+)	
		25.0	(-)	(+)	
		50.0	(-)	(-)	
		100.0	(-)	(-)	
	SMX TMP	12.5	(-)	(-)	
		25.0	(-)	(-)	
		50.0	(-)	(-)	
		100.0	(-)	(-)	
	<i>M. marinum</i> # 8671	Control		(+)	(+)
		SMX	12.5	(+)	(+)
			25.0	(-)	(+)
50.0			(-)	(-)	
100.0			(-)	(-)	
SI		12.5	(+)	(+)	
		25.0	(-)	(-)	
		50.0	(-)	(-)	
		100.0	(-)	(-)	
SMX TMP		12.5	(+)	(+)	
		25.0	(-)	(-)	
		50.0	(-)	(-)	
		100.0	(-)	(-)	

Table 3. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. smegmatis*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			1 wk	
<i>M. smegmatis</i> SN 1	Control		(##)	
	SMX	12.5	(-)	
		25.0	(-)	
		50.0	(-)	
		100.0	(-)	
	SI	12.5	(-)	
		25.0	(-)	
		50.0	(-)	
		100.0	(-)	
	SMX TMP	12.5	(-)	
		25.0	(-)	
		50.0	(-)	
100.0		(-)		
<i>M. smegmatis</i> SN 2	Control		(##)	
	SMX	12.5	(-)	
		25.0	(-)	
		50.0	(-)	
		100.0	(-)	
	SI	12.5	(-)	
		25.0	(-)	
		50.0	(-)	
		100.0	(-)	
	SMX TMP	12.5	(-)	
		25.0	(-)	
		50.0	(-)	
100.0		(-)		

実験成績

1) *M. marinum* に対して (Table 2)

室温にて培養し、対照は2週目頃より集落の発育が認められた。培養3週目までの観察ではSMXのMICは25ないし50mcg/mlで、SIも同様であつた。SMX+TMPの場合は12.5mcg/mlないしはそれ以下、または25mcg/mlで発育阻止が認められた。

2) *M. smegmatis* に対して (Table 3)

対照培地での発育は迅速であつたが、3剤とも12.5mcg/mlないしはそれ以下で発育を阻止した。

3) *M. phlei* に対して (Table 4)

発育迅速株であるが、これら3剤に対しては全く感受性を示さなかつた。

4) *M. fortuitum* に対して (Table 5)

培養1週間で迅速に発育し、*M. fortuitum* 7127/69株

Table 4. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. phlei*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			1 wk	
<i>M. phlei</i> SN 105	Control		(#)	
	SMX	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SI	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SMX TMP	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
100.0		(+)		
<i>M. phlei</i> SN 108	Control		(#)	
	SMX	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SI	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SMX TMP	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
100.0		(+)		

は薬剤の全濃度段階で発育したが、*M. fortuitum* 5098株は SI 100mcg/ml, SMX+TMP 50mcg/ml 以上の濃度で発育阻止がみられた。

5) *M. ulcerans* に対して (Table 6)

培養3週間までの観察では3剤に 12.5 mcg/ml ないしはそれ以下の濃度で感受性であった。

6) *M. scrofulaceum* に対して (Table 7)

2株とも、培養3週間までの観察では3剤に 12.5 mcg/ml ないしはそれ以下の濃度で感受性であった。

7) *M. kansasii* に対して (Table 8)

培養3週間までの観察では3剤とも 50mcg/ml 以上で発育阻止がみられた。

8) *M. avium* に対して (Table 9)

培養3週間までの観察では SMX の MIC は 12.5mcg/ml ないしはそれ以下の濃度、または 25mcg/ml であつた。SI および SMX+TMP の場合も菌株について多少の差

Table 5. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. fortuitum*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			1 wk	
<i>M. fortuitum</i> 7127/69	Control		(+)	
	SMX	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SI	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SMX TMP	12.5	(+)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
100.0		(+)		
<i>M. fortuitum</i> 5098	Control		(#)	
	SMX	12.5	(#)	
		25.0	(#)	
		50.0	(+)	
		100.0	(+)	
	SI	12.5	(#)	
		25.0	(+)	
		50.0	(+)	
		100.0	(-)	
	SMX TMP	12.5	(#)	
		25.0	(+)	
		50.0	(-)	
100.0		(-)		

はあつたが、ほぼ同様の成績であつた。

総括ならびに考案

非定型抗酸菌に対する薬剤の感受性に関する検討は主として抗結核薬についてなされ、就中、リファンピシンの抗菌作用に関する基礎実験や、臨床上の治験例の報告は数多い²⁾⁻⁶⁾。かつ、これら諸家の報告ではリファンピシンの *M. kansasii* に対する抗菌作用は優れており、臨床的にも好成績をあげていることは注目値する。

しかるに、サルファ剤に関しては現在まで、この面での関心はあまり払われていない。吉田ら⁷⁾の *M. kansasii* 感染マウスにリファンピシンとサルファ剤にて併用効果をあげている報告がある。著者はサルファ剤、すなわち SMX と SI の単独と SMX+TMP の2種の細菌核酸合成阻害作用を有する配合剤にも着目し、系統的にこれら薬剤の非定型抗酸菌に対する抗菌作用につき検討を行な

Table 6. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. ulcerans*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			2 wks	3 wks
<i>M. ulcerans</i> 300 (ATC 19423)	Control		(+)	(+)
	SMX	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	

つた。

本実験で用いた菌株には病原性を有するもの、また非病原性のも含まれている。

サルファ剤の結核菌に対する耐性検査の添加濃度については薬剤ごとに試験管内抗菌作用が異なることなどの理由で、「結核菌検査指針」⁸⁾や「結核菌の臨床細菌学」⁹⁾でも明示されていない。しかし相対的に各菌株間の感受性の優劣については論ずることが可能であり、したがって、サルファ剤もいかなる種類の非定型抗酸菌症に有効かを推察することもできると考える。SMX, SI および SMX+TMP の3剤とも 12.5mcg/ml ないしはそれ以下の発育阻止濃度を示したのものには、*M. smegmatis*, *M. ulcerans*, *M. scrofulaceum* があり、3剤とも 25 mcg/ml ないし 50mcg/ml で最小阻止濃度を示したものは *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. avium* 等であつた。他方、*M. phlei* および *M. fortuitum* は全く感受性を示さなかつた。

SMX, SI の単独の場合、その抗菌作用に優劣はつけがたく、また SMX+TMP も確かに抗菌作用はみられたが相乗的効果といえるほどに強力ではなかつた。

結 論

非定型抗酸菌に対するサルファ剤の抗菌作用につき、*in vitro* の実験を行なつた。

SMX, SI および SMX-TMP について、1%小川培地を用いて検討した。本実験に用いた菌株中これら薬剤に感受性を示した順に列挙すれば、第1位には *M. smegmatis*, *M. ulcerans*, *M. scrofulaceum* があげられ、第2位にあげられるものとしては、*M. marinum*, *M.*

Table 7. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. scrofulaceum*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			2 wks	3 wks
<i>M. scrofulaceum</i> 904	Control		(+)	(+)
	SMX	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	
<i>M. scrofulaceum</i> 919	Control		(+)	(+)
	SMX	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	

kansasii, *M. avium* 等であつた。第3位には *M. phlei*, *M. fortuitum* があげられ、これらは3剤に対して全く感受性を示さなかつた。

SMX+TMP の配合剤については SMX ならびに SI 単独に比して明らかに上まわる抗菌作用を示したとはいいがたい成績であつた。

文 献

- 1) Hokama, S. et al.: Jap. J. Tbc. & Chest Dis., 17: 62, 1971.
- 2) Manten, A. et al.: Chemotherapy, 14: 93, 1969.
- 3) Ryneerson, T.K. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 104: 272, 1971.
- 4) Shronts, J.S. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 104: 728, 1971.
- 5) Molavi, A. et al.: Appl. Microbiology, 22: 23, 1971.
- 6) 山本 正彦 他 (非定型抗酸菌症研究協議会): 結核,

Table 8. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. kansasii*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			2 wks	3 wks
<i>M. kansasii</i> 2000	Control		(##)	(##)
	SMX	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(+)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(+)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(+)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	
<i>M. kansasii</i> 7356	Control		(##)	(##)
	SMX	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(+)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(-)	(+)
		25.0	(-)	(+)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(+)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	

Table 9. *In Vitro* Sensitivity of the Sulfonamides against *M. avium*

Strains	Drugs	Concentration of drugs(mcg/ml)	Cultural duration	
			2 wks	3 wks
<i>M. avium</i> 3533/68	Control		(##)	(##)
	SMX	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	
<i>M. avium</i> 952/70 (Serotype 11)	Control		(+)	(+)
	SMX	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SI	12.5	(-)	(-)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
		100.0	(-)	(-)
	SMX TMP	12.5	(+)	(+)
		25.0	(-)	(-)
		50.0	(-)	(-)
100.0		(-)	(-)	

47 : 399, 1972.

7) Yoshida, et al. : Jap. J. Tbc. & Chest Dis., 16 : 35, 1970.

8) 厚生省監修 結核菌検査指針, 財団法人日本公衆衛生協会, 1964.

9) 結核菌の臨床細菌学, 財団法人結核予防会, 1970.