

原 著

非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性

IV. 抗結核剤の試験管内併用効果について (米国株についての検討)

久世文幸・内藤祐子
武田貞夫・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

受付 昭和 52 年 3 月 22 日

SENSITIVITIES OF ATYPICAL MYCOBACTERIA TO VARIOUS DRUGS

IV. Sensitivities of Atypical Mycobacteria originally isolated in the
U. S. A. to Antituberculous Drugs in Triple Combinations

Fumiyuki KUZE*, Yuko NAITO, Sadao TAKEDA and Nobuo MAEKAWA

(Received for publication March 22, 1977)

The sensitivities of 58 strains of atypical mycobacteria originally isolated in the U.S.A. were tested *in vitro* using Tween Albumin liquid medium to various triple-drug combinations. The strains tested included 13 strains of *M. kansasii*, 15 of *M. scrofulaceum*, 13 of *M. intracellulare-avium* complex and 17 of rapid growers. The triple-drug combinations tested were SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB, KM·TH·CS, RFP·EB·INH, RFP·INH·CS, KM·EB·RFP and VM·TH·RFP, all of which were considered as potentially usable in the treatment of atypical mycobacterial diseases.

The ratio of combination in these triple-drug combinations in this study was uniformly 1 : 1 : 1 in micrograms. Hundred micrograms per milliliter of each drug was included in the first test tube, which was then successively doubly diluted until the 19th tube. The twentieth tube was used as a control. At the same time, single drug regimens were tested for the comparison.

As a whole, almost all of these triple-drug combinations showed more or less advantages upon the single drug regimens. It is our impression that the strains of *M. intracellulare-avium* complex originally isolated in the U.S.A. which were used in this study, were a little more sensitive to various antituberculous drugs than our strains, which were used in the former study. The results of each species of the mycobacteria were as follows.

M. kansasii was unequivocally sensitive to RFP and TH even in the single usage. The triple-drug combinations which included both RFP and TH showed better results than other combinations.

In cases of *M. scrofulaceum* and *M. intracellulare-avium* complex, the inhibitory effects of the antituberculous drugs in single usage as well as in triple combinations were less potent than in case of *M. kansasii*. The difference was clearer when the sensitivities were compared with those of *M. tuberculosis*.

The reasonably potent triple-drug combinations were the combinations which included RFP

* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

and one of KM and VM, which could probably be potentiated by adding EB or TH.

All of the rapid growers in this study were resistant to the antituberculous drugs, although some of them were inhibited by high concentrations of KM and TH.

(Materials used in this study were partly provided by the U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program-NIAID.)

序 論

非定型抗酸菌（以下 AM と略す）の薬剤感受性について、私どもは数回にわたり Dubos Tween Albumin 液体培地を用いた *in vitro* の成績^{1)~3)}を報告してきた。非定型抗酸菌症（以下 AM 症と略す）については現在までに多くの臨床的ならびに基礎的研究の成果がありその臨床像も次第に明らかになりつつあるが、その治療術式については有効な薬剤が乏しく、一部のものを除いては暗中模索の状態といつても過言ではない。

ことに本邦において AM 症の90%近くを占める *Mycobacterium intracellulare* 症に関しては抗結核剤をはじめ他の化学療法剤の効果が乏しく治療に困窮している。実際の臨床では *in vitro* の感受性検査（耐性検査）で、2, 3の抗結核剤に対して多くの場合弱くはあるが感受性を示す菌株が認められるので、これらの成績を参照しつつ抗結核剤の多剤併用を実施しているというのが現状である。この治療法の有効性自体についても種々議論のあるところであり、いまだ組織的な治療実験の成績がほとんどないこともあつて明確な結論は出ていない。*in vitro* の感受性の検索についても、諸種薬剤の個々の検討は多くみられるが併用効果の検討はほとんどなされていない。

前回の報告³⁾で私どもは不十分な方法ではあるが、*M. intracellulare* の本邦臨床分離株 20 株を対象として *in vitro* における 3 剤併用阻止力の検討を抗結核剤の数種の組合せを用いて試みた。この成績によると、3 剤同時使用時でも感受性のある結核菌の成績と比較すると効果は格段に弱い、総じて併用の有利さはたしかに認められている。実際の臨床での使用に耐えうる併用術式を確定するには至っていないが、現在の段階では AM 症の治療を考究する上に一つの資料にはなりえたと考えている。

今回、U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program-NIAIDの一環として National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) を介して Trudeau Institute より Trudeau Mycobacterial Culture Collection (TMC) に含まれる数十株の抗酸菌の供与をうけたので、主としてこれらの菌株を用いて前回と同様の実験方法で *in vitro* における 3 剤併用の感受性を主対象として検討

したので報告する。

I. 実験材料ならびに方法

1) 使用菌株

計58株を使用した。前述の TMC 株は、*M. kansasii* 5株、*M. scrofulaceum* 9株、*M. intracellulare-avium* complex 13株、*M. fortuitum* 4株、*M. chelonae* 5株の計36株である。これらの菌株は液体培地に-70°Cで保存されていたもので、受取直後1%小川培地に直接継代した。使用時の菌株は更に2代継代されたものを用いた。残りの22株の内訳は、国立療養所中部病院東村道雄博士より供与をうけた *M. kansasii* 2株、*M. scrofulaceum* 1株、*M. fortuitum* 3株、*M. chelonae* 4株と、大阪大学微生物病研究所堀三津夫博士より供与をうけた *M. kansasii* 3株、*M. scrofulaceum* 1株、*M. chelonae* 1株の他、著者の1人が米国イリノイ州 Suburban Cook County Sanitarium の患者より分離した *M. kansasii* 3株、*M. scrofulaceum* 4株である。これらの菌株はいずれも供与または分離されてから1%小川培地に数代継代したものを使用した(保存は-20°C)。

2) 実験方法

M. intracellulare-avium complex と *M. scrofulaceum* は1%小川培地に3週間培養した菌を Dubos Tween Albumin 培地に移し2代継代した1週間培養菌液を用いた。滅菌蒸留水での希釈により肉眼的な比濁(硫酸バリウム液を対照とする)で約 1.0 mg/ml の菌液を作成しその10倍希釈液 0.1 ml を接種した(約 0.01 mg)。*M. kansasii* と迅速発育菌に属する諸菌株については、前者は1%小川培地で同様3週間、また後者では5日間培養した菌をガラス玉コルベンにて滅菌生食水の添加によつて可及的に均等な菌液を作成し、肉眼的比濁で約 1.0 mg/ml に調整した後その10倍希釈液 0.1 ml を接種した。

感受性判定培地には前回と同様 Dubos Tween Albumin 液体培地 (Difco TB Broth Base 使用) を用い、判定は *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. intracellulare-avium* complex では37°C 2週後に、*M. fortuitum*, *M. chelonae* では37°C 5日後に行なつた。いずれも肉眼的に菌の発育が完全に阻止されている試験管を発育阻止効果があると判定した。

Table 1. Sensitivities of *M. kansasii* to Various Triple-drug Combinations (13 strains)

Inoculum : 0.01 mg

Drugs and combinations of drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
SM		Δ		$\Delta\Delta$		Δ 2	6	2		1	1			1
PAS		Δ				Δ	$\Delta\Delta$			1		2	4	6
INH	$\Delta\Delta\Delta\Delta$					1	2	3	1	2			2	2
KM	Δ 1				$\Delta\Delta$	Δ	4	2		5			1	
TH						Δ 3	Δ 2	Δ 4	Δ	1	1	1		1
CS									Δ 1	$\Delta\Delta\Delta$ 6	3	3		
EB			Δ			$\Delta\Delta$ 1	Δ 3	5	4					
RFP	$\Delta\Delta$ 1	3	Δ 4	Δ	4		1							
VM	Δ					Δ 1	3	$\Delta\Delta$ 3	4	1		1		
SM·PAS·INH	$\Delta\Delta\Delta\Delta$ 1			2	3	4	1	1		1				
SM·INH·EB	$\Delta\Delta\Delta\Delta$ 1			1	7	1	3							
KM·INH·EB	$\Delta\Delta\Delta\Delta$ 1			2	3	6	1							
KM·TH·CS	Δ 2		$\Delta\Delta$ 2	Δ 3	2	2	1	1						
RFP·EB·INH	$\Delta\Delta\Delta\Delta$ 2	2	4	4	1									
RFP·CS·INH	$\Delta\Delta\Delta\Delta$ 1	1	2	5	3	1								
RFP·KM·EB	$\Delta\Delta\Delta$ 4	Δ 2	2	5										
RFP·VM·TH	$\Delta\Delta\Delta$ 6	Δ 2	1	4										

Dubos tween albumin medium

 Δ : *M. tuberculosis*

抗結核剤としては、SM, PAS, INH, KM, TH, CS, EB, RFP および VM の9種類を対象とし、各薬剤の単独阻止効果に加えて、SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB, KM·TH·CS, RFP·EB·INH, RFP·INH·CS, KM·EB·RFP, VM·TH·RFP の計8種類の3剤併用術式の効果を検討した。単独使用時、併用使用時ともに各薬剤の初管濃度は100 $\mu\text{g/ml}$ である（迅速発育菌のみ1,000 $\mu\text{g/ml}$ を用いた）。したがって併用術式における阻止効果の検討では含まれる3薬剤の混合比は重量比で、対照を除きすべての試験管で1:1:1である。いずれの術式でも薬剤の倍数希釈系列を19管まで作成し、第20管は薬剤を含まない対照培地とした。培地量はいずれも2.0mlである。なお比較対照のため *M. tuberculosis* の感受性菌4株を用い同様の手技で検討した。

II. 実験成績

以下各菌種別に成績を記載する。

1) *M. kansasii* の成績

表1に13株についての各薬剤の単独および8種類の併用術式における阻止効果を示した。表中の数字は各単独薬剤ならびに各併用術式ごとに、上段に示した薬剤濃度で発育を阻止された菌株数を示している。単独薬剤ではこれらの薬剤濃度はMIC ($\mu\text{g/ml}$) で示されているが、併用術式においてはその併用術式に含まれる3薬剤とも等しく上段に示した濃度を含有しているので、表中の数字は3剤とも等しく上段の該当濃度を含む培地で発育を阻止された菌株数を表示している訳である。また表中に示した三角印は比較対照のため検討した感受性 *M. tuberculosis* 4株の成績である。更に図1には表1に示した成

Fig. 1. Cumulative Percentage of *M. kansasii* Inhibited by Various Triple-drug Combinations (13 strains)

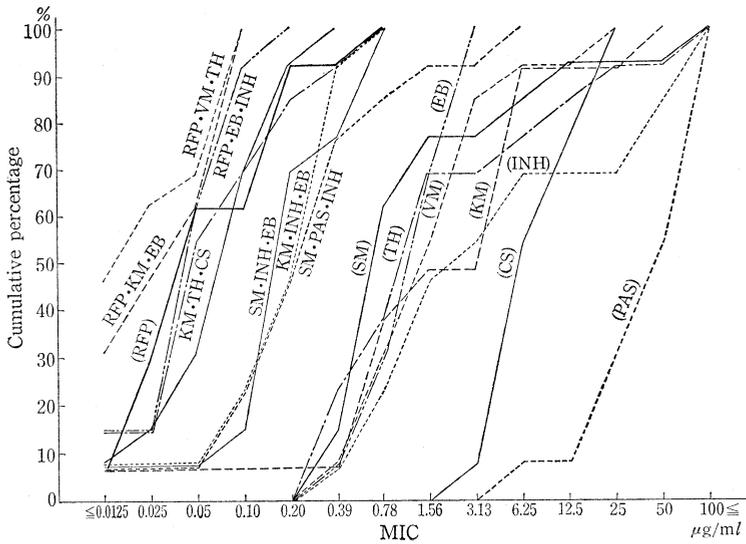
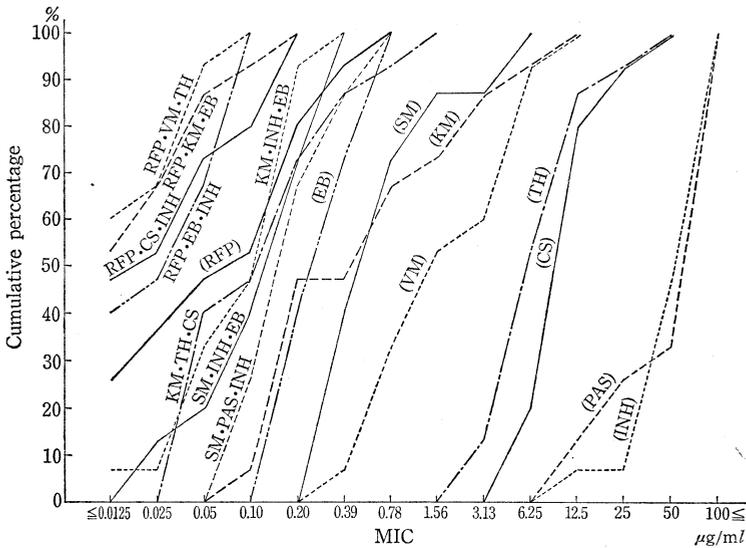


Fig. 2. Cumulative Percentage of *M. scrofulaceum* Inhibited by Various Triple-drug Combinations (15 strain)



績を、各薬剤濃度で感受性を示す菌株数の総検査菌株数に対する累積百分率で示し比較検討に資した。以下 *M. kansasii* 以外の菌種でも表示方法は同様である。

まず単剤の効果では、*M. tuberculosis* の感受性と比較した場合ほぼ同等またはそれに近い阻止力を示す薬剤が RFP, TH, CS と 3 剤あり、少し劣って EB, VM が位置し、次いで KM, SM, PAS, INH の順でその懸隔が次第に大きくなっている。また MIC の絶対値では RFP は格段に小さく、次いで SM, TH, EB, VM 等が位する。3 剤併用術式についてみると、いずれの術式でもほとんどの場合単剤使用時よりはより強い発育阻

止力が認められた。すなわち個々の薬剤としてはより低濃度の含有で発育が阻止された。3 剤併用術式相互間の比較では、SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB の 3 術式がほぼ同程度の阻止力を示し、KM·TH·CS と RFP を含む 3 併用術式すなわち RFP·EB·INH, RFP·CS·INH, RFP·KM·EB, RFP·VM·TH の 4 術式がほぼ同等でより阻止力の強い術式群を形成していた。

M. tuberculosis 感受性菌 4 株は INH と RFP に対する良好な感受性を反映して、これらを含む併用術式はいずれも極めて強い発育阻止効果をうけた。一方 *M. kansasii* では INH に対する感受性が大幅に劣るので、

Table 2. Sensitivities of *M. scrofulaceum* to Various Triple-drug Combinations (15 strains)

Inoculum : 0.01 mg

Drugs and combinations of drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
SM		Δ		$\Delta \Delta$		Δ 6 (1)	5 (2)	2 (1)		2				
PAS		Δ				Δ	$\Delta \Delta$				2	2	1 (1)	10 (3)
INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$											1 (1)	6	8 (3)
KM	Δ			1	$\Delta \Delta$ 6 (3)	Δ		3 (1)	1	2	1	1		
TH						Δ	Δ	Δ		Δ 2 (1)	6 (1)	5 (2)	1	1
CS									Δ	$\Delta \Delta \Delta$ 3 (2)	9 (1)	2 (1)	1	
EB			Δ		6	$\Delta \Delta$ 5	Δ 4 (4)							
RFP	$\Delta \Delta$ 4	3 (1)	Δ	Δ 1 (1)	4 (2)	2	1							
VM	Δ					Δ 1 (1)	4 (2)	$\Delta \Delta$ 3 (1)	1	5	1			
SM·PAS·INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$			4 (1)	6 (3)	3	2							
SM·INH·EB	$\Delta \Delta \Delta \Delta$	2	1 (1)	3 (1)	5 (2)	4								
KM·INH·EB	$\Delta \Delta \Delta \Delta$ 1		4 (2)	2	7 (2)	1								
KM·TH·CS	Δ		$\Delta \Delta$ 6 (2)	Δ 1	4 (1)	2	1 (1)	1						
RFP·EB·INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$ 6 (1)	1	3 (1)	5 (2)										
RFP·CS·INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$ 7 (1)	1	3 (2)	1	3 (1)									
RFP·KM·EB	$\Delta \Delta \Delta$ 8 (2)	Δ 2	3 (2)	1	1									
RFP·VM·TH	$\Delta \Delta \Delta$ 9 (1)	Δ 1	4 (3)	1										

Dobos tween albumin medium

() : Single isolates

 Δ : *M. tuberculosis*

そのため RFP, INH のうち INH のみを含む術式 (SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB) は *M. tuberculosis* に対する阻止効果に比べ明らかに弱い。これに比べ RFP を含む術式群ではその差はかなり少なくなっている。図 1 に認められるように RFP を含む術式の中では, RFP と TH を両者とも含む術式がわずかながら RFP のみを含む TH を含まない術式に比して有利なことが示され, 単独使用時の成績で *M. tuberculosis* に対すると同等程度の効果のあつた RFP と TH が同時に使用された場合より有効であることを示唆している。しかしながら RFP 単独と RFP を含む併用諸術式との効果の差は僅少であり, CS の併用は余り有利ではないことを示している。

2) *M. scrofulaceum* の成績

表 2 および図 2 に成績を総括した。米国株 15 株の中には肺結核患者 4 例より分離した single isolate 4 株が含まれており表 1 では括弧内にその成績を示した。

単独薬剤の成績では *M. tuberculosis* との比較上 RFP, EB, CS, KM, VM が比較的 *M. tuberculosis* に対する効果に近い阻止効果を持つているが, SM, TH, PAS, INH の順で効果は落ちる。MIC の絶対値では RFP, EB, SM, KM, VM, TH, CS の順になる。この場合も *M. kansasii* のごとく, RFP を含む併用術式群と RFP を含まない併用術式群との間にその阻止効果においてかなりの差がみられ, RFP を含む併用術式の方がより強い発育阻止力を示す。*M. kansasii* の場合かなり強力であつた KM·TH·CS 併用術式は *M. scrofulaceum* に対して余り有利ではない。図 2 をみると RFP 単独と RFP を含む併用

Table 3. Sensitivities of *M. intracellulare-avium* complex (TMC strains) to Various Triple-drug Combinations (13 strains)

Drugs and combinations of drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
SM		Δ		$\Delta \Delta$	1	Δ 1	1	3	2	3	1	1		
PAS		Δ				Δ	$\Delta \Delta$							13
INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$											3	10	
KM	Δ		1		$\Delta \Delta$	Δ 2	2	2	3	2	1			
TH						Δ	Δ	Δ	Δ		1	1	6	5
CS									Δ	$\Delta \Delta \Delta$	6	4	1	
EB			Δ			$\Delta \Delta$ 1	Δ	3	1	5	1	1	1	
RFP	$\Delta \Delta$ 2		1	Δ 2	Δ 2	2	1	1	1				1	
VM	Δ					Δ 1	1	$\Delta \Delta$ 1	1	1	3	5		
SM·PAS·INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$		1		2	3	1	2	3	1				
SM·INH·EB	$\Delta \Delta \Delta \Delta$		1		2	3	4	3						
KM·INH·EB	$\Delta \Delta \Delta \Delta$		1	2	1	4	1	3	1					
KM·TH·CS	Δ		$\Delta \Delta$	Δ 2		2	2	3	2		1			
RFP·EB·INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$ 1		2	1	3	4	1	1						
RFP·CS·INH	$\Delta \Delta \Delta \Delta$ 2			1	2	1	2	3	2					
RFP·KM·EB	$\Delta \Delta \Delta$ 2	Δ	2	2	3	2	2							
RFP·VM·TH	$\Delta \Delta \Delta$ 1	Δ 1	3	1	3	2	2							

Dubos tween albumin medium

 Δ : *M. tuberculosis*

術式群とはかなり差があり、後者においては RFP·VM·TH と RFP·KM·EB の両術式は RFP·CS·INH と RFP·EB·INH の両術式よりわずかではあるが優れていた。

3) *M. intracellulare-avium* complex の成績

表3と図3に成績を示した。*M. kansasii*ならびに*M. scrofulaceum*の成績と比較すると顕著な差がみられる。表3に示したごとく、単独薬剤の成績では*M. tuberculosis*に対すると同程度の発育阻止力を持つ薬剤はなく、比較的近い阻止力を持つRFP, KM, CS以外の薬剤は発育阻止力が極めて弱い。MICの絶対値ではRFPの値が比較的小さい菌株が少数ながら存在するが、*M. kansasii*とか、*M. scrofulaceum*と比較するとその差はかなりある。その他の単独薬剤に対してはKM, SM, EB, VMの順に感受性が低下している。3剤併用術式の成績では総

じて3剤併用による発育阻止力の増強が*M. kansasii*, *M. scrofulaceum*の場合と比較すると余り明らかではないと思われた。図3にもみられるごとく、たしかにRFPを含む併用術式群とRFPを含まない併用術式群とは阻止効果に差があり前者がわずかに優れているがその差は著明でなく、更にRFP単独と比較した場合、優れていると考えられるのはRFP·VM·TH併用術式とRFP·KM·EB併用術式のみであつた。なおRFP·CS·INH術式はRFP単独よりも更に劣る成績が得られた。

4) 迅速発育菌の成績

表4に単独薬剤の成績のみを示した。表のごとく初管濃度は1,000 $\mu\text{g/ml}$ で他の菌種に比較して抗結核剤に対する感受性が更に低い。KM, THによつて3.9 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育阻止される菌株が比較的多いが、MICの絶対値はこれ以上の検討の価値が少ないことを

Fig. 3. Cumulative Percentage of *M. intracellulare-avium* complex Inhibited by Various Triple-drug Combinations(13 TMC strains)

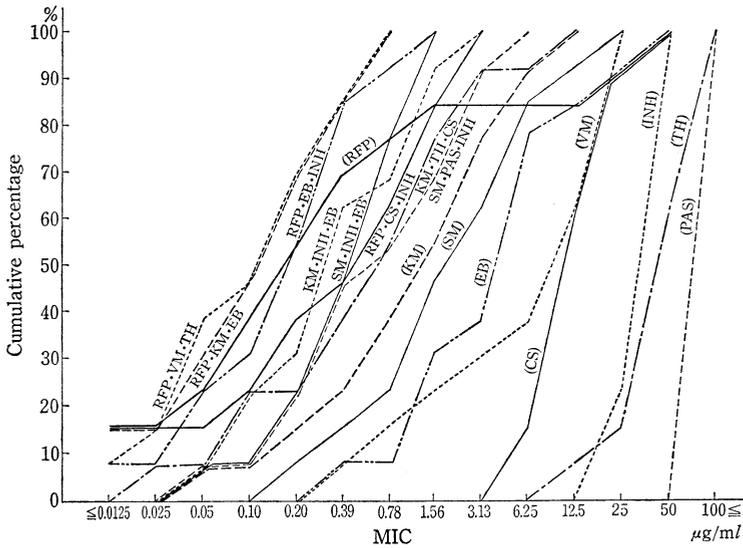


Table 4. Sensitivities of Rapid Growers to Antituberculous Drugs (17 strains)

Inoculum : 0.01 mg

Drugs	MIC (µg/ml)								
	≤3.9	7.8	15.6	31.3	62.5	125	250	500	1,000 ≤
SM	△	△	△△ △ △	×△ × ×	×△ △ △	× ×	×		
PAS									△△△××× △△△×× △△△△××
INH		× ×	× ×	△	×△		△	×△	△△ △△ △△
KM	△△ △△ △△	×△ ×△	×× ×× ×	△	△				
TH	△ △ △	× × ×	×△ ×△	×△ △	△ △ △			×	
CS	△					△	△ △ △	△	△△ ××× △ ×× △ ××
EB		× × ×	×△ ×	×△△ △ △	△△ △△ △	×			
RFP	△	×△			△△ △ △	×△ ×	×△ ×△	×△	
VM	△	×△ △	△ △ △	△	×△ × ×	× × ×		△	△

Dubos tween albumin medium
 △ : *M. chelonae*
 × : *M. fortuitum*

Table 5. *In Vitro* Susceptibilities of Atypical Mycobacteria

(in foreign articles)

Group	I				II				III				IV			
	No. *	Sus. †	Res. ‡	Sus. (%) ×	No.	Sus.	Res.	Sus. (%)	No.	Sus.	Res.	Sus. (%)	No.	Sus.	Res.	Sus. (%)
SM	422	166	256	27	18	14	4	78	235	34	201	14	56	6	50	11
PAS	409	9	400	2	25	3	22	12	216	10	206	5	50	0	50	0
INH	420	188	232	45	25	6	19	24	211	2	209	1	36	1	35	3
KM	413	2	411	0.4	7	5	2	71	230	52	178	23	39	12	27	30
TH	417	401	16	96	22	16	6	73	199	43	156	36	50	4	46	8
CS	430	384	46	89	25	5	20	30	212	20	192	9	29	1	28	3
EB	9	7	2	70												
RFP	22			ca. 98	31			ca. 5	22			ca. 3	32			0
VM	431	258	173	60	25	17	8	68	199	35	164	16	65	15	50	23

* No. = Number of strains tested.

† Sus. = Susceptible to SM 5.0 µg, PAS 5.0 µg, INH 1.0 µg, KM 10.0 µg, VM 10.0 µg, TH 2.5 µg, CS 25.0 µg, EB 5.0 µg, RFP 1.0 µg in 7H10 or susceptible to SM 5.0 µg, PAS 5.0 µg, INH 1.0 µg, KM 10.0 µg, VM 25.0 µg, TH 50.0 µg, CS 25.0 µg, EB 5.0 µg, RFP 50.0 µg in L.J.

‡ Res. = Resistant to the above concentrations.

× Sus. (%) = Percentage of the susceptible strains among the whole strains tested.

Authors: Burjanova, Urbanick, Wolinsky, Wichelhausen, Robinson, Hobby, Virtanen, Rynearson.

示唆している。

III. 考 案

AM 症の治療, ことに *M. intracellulare* 症に対する薬物療法の問題点については前報³⁾ で述べたところである。私どもは AM 症の治療薬剤選択に少しでも資する目的で AM の *in vitro* における薬剤感受性についての検討を続けているが, 前報³⁾ に引き続き今回は米国株を用いて抗結核剤 3 剤併用術式の検討を試みた。

AM の抗結核剤の *in vitro* における感受性についての文献は諸外国においても数多くある。表 5 にその一部を総括した。報告者ごとに実験条件の差が大きく, また耐性もしくは感受性の判定基準についても著者によつて異なり正確は期し難いが, 表中に示した私どもの便宜的な基準で集計した訳である。一応 I 群菌は *M. kansasii* を, II 群菌は *M. scrofulaceum* を, III 群菌は *M. intracellulare-avium* complex を代表していると考ええると, *M. kansasii* は RFP, TH, CS, EB にかかなり高率に感受性が認められる。またかなり率はおちるが *M. scrofulaceum* に対しては SM, TH, KM, VM (EB は不詳) が感受性があるという結果であるが, *M. intracellulare-avium* complex と迅速発育菌には有効な抗結核剤がみられない。

M. kansasii 症に対して RFP を含む併用術式が有効であることは現在までに *in vitro*¹⁾ ならびに臨床的な検討⁴⁾⁻⁶⁾ で明らかになっている。私どもの今回の成績でも RFP と TH は明らかに *in vitro* でも有効であり, 併用術式でも RFP と TH の両者を含む術式 (今回の検討では RFP・VM・TH 3 剤併用術式) が有利であること

が確認された。他の菌種に対するのと異なり KM・TH・CS のごとく TH を含む術式もかなり有効であることが示唆された。単独の検討で *M. tuberculosis* と比較したとき有効であった CS については明らかな併用の利点が認められず, いずれかといえば EB が有利のようにみられた。*in vitro* の成績からは, RFP と TH 両者に加えて KM, VM 等の注射薬あるいは EB の併用が有利であると思われる。

M. scrofulaceum に関しては, 臨床例もことに最近は少なく, 病態, 予後に関してもなお検討を残している。*in vitro* の感受性についての文献も比較的少ない。表 5 では SM, KM, TH, VM (EB は不詳) が比較的有効であるが, 私どもの今回の成績では単独の MIC によると RFP, EB, SM, KM, VM が考慮の対象になり, これに加えて *M. tuberculosis* との比較上 CS があげられる。両者の成績は TH と RFP の評価に関してかなり差がある。RFP に関する Rynearson⁷⁾ の報告では, RFP の MIC は病原性のある *M. scrofulaceum* と一応非病原菌とされている *M. gordonae* に対してでは明らかに差があるとし, 前者は 10 µg/ml 付近で後者は 0.64 µg/ml 付近で発育が阻止されたとしている。この成績は 7H10 agar の結果であるが, 私どもの成績では *M. scrofulaceum* が RFP に対してかなり感受性が高いので今後 *M. gordonae* を含め再検討の必要がある。私どもの成績からは 3 剤併用術式としては, RFP・KM・EB と RFP・VM・TH の 2 術式が最も有利のように思われ, KM, VM 等の注射薬に加えて EB, RFP (もしくは TH) の併用が有利であることを示唆しているように思われる。

M. intracellulare-avium complex については本部分

離株での私どもの前回の報告³⁾と大差はないが全体的にみて米国株の方が本邦での分離株に比していずれの抗結核剤に対しても感受性がやや高く、この傾向は RFP, SM, EB, KM にかなり顕著である。MIC の絶対値で RFP が平均して最も小さいこと、SM, KM の両者のうちで KM の方が阻止力において優ることは両成績で一致している。3者併用術式において RFP を含む術式が RFP を含まない術式と比較するとより強い発育阻止力を持つていることも両者に共通の結果である。CS に関しては今回の成績では RFP との併用は有利ではなかつた。また RFP を含む併用術式と RFP 単独の阻止力の差が僅少であるのも本邦分離株と同様である。今回の私どもの *in vitro* の成績からは、併用術式として KM, VM 等の注射薬と RFP に加うるに EB (もしくは TH) の併用が有利なことを示唆しているように思われる。前述の Rynearson⁷⁾ の報告の中に同様 7H10 agar を用いたⅢ群菌の RFP に対する感受性に関する成績があり *M. scrofulaceum* の場合と同様私どもの成績と差が認められる。使用培地の差も考えられるがその理由は明らかではない。

今回の成績で *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. intracellulare-avium* complex に共通の結果として RFP・TH・VM 3 剤併用が優れていたことは注目すべきで今後再検討の価値があると考えられる。

迅速発育菌に属する *M. fortuitum*, *M. chelonae* については抗結核剤に対する感受性が極めて低く今回は単独薬剤の阻止力の検討のみに止めたが、表5で示されているように諸外国の報告においても KM と TH に対してわずかの菌株ではあるが感受性があることは、私どもの成績と同様の傾向であり今後留意すべきであると考えられる。

IV. 結 論

AM 58株(米国株)を用い、8種類の3者併用術式の総合制菌力を単独使用時の制菌力と *in vitro* で比較検討し次の結論を得た。

1) *M. kansasii* に対しては RFP と TH は明らかに有効な発育阻止力を示し、RFP, TH 両者を含む3剤併

用術式が最も強力な発育阻止力を示した。

2) *M. scrofulaceum* と *M. intracellulare-avium* complex に関しては、ほとんどの3剤併用術式が単独剤使用と比較すると阻止力において優れていたが、RFP 単独と RFP を含む3剤併用術式の差は前者では比較的明らかであつたが後者では僅少であつた。また全体的にみて *M. scrofulaceum* は *M. intracellulare-avium* complex に比べ抗結核剤に対する感受性がやや高いように思われた。併用術式の中では RFP と KM, VM 等の注射薬に加うるに EB (または TH) の併用が最も有利のように思われた。しかしながら *M. tuberculosis* と比較すると単独剤、併用術式ともに明らかに阻止力は弱い。また本邦分離の *M. intracellulare* の成績と比較すると米国株 *M. intracellulare-avium* complex は抗結核剤に対する感受性がやや高く、この傾向は RFP, SM, EB, VM にかなり顕著であつた。

3) 迅速発育菌に属する *M. fortuitum* と *M. chelonae* は抗結核剤に対しては感受性を示さなかつた。

(終わりに臨み貴重な菌株を供与していただいた大阪大学微生物病研究所堀三津夫教授、国立療養所中部病院東村道雄博士ならびに NIAID の P. D. Lambert 博士、Trudeau Institute の G. P. Kubica 博士に深く感謝いたします。

なお本論文の要旨は第24回日本化学療法学会、西日本支部総会、シンポジウム 1) 非定型抗酸菌症の病態と治療 I. 非定型抗酸菌の薬剤感受性において報告した。)

文 献

- 1) 久世文幸他: 結核, 49: 151, 1974.
- 2) 久世文幸他: 結核, 49: 189, 1974.
- 3) 久世文幸他: 結核, 52: 331, 1977.
- 4) 山本正彦他: 結核, 47: 399, 1972.
- 5) Harris, G. D. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 112: 31, 1975.
- 6) 下出久雄: シンポジウム, 非定型抗酸菌症の病態と治療 2. *M. kansasii* 症, 第24回日本化学療法学会西日本支部総会, 1976.
- 7) Rynearson, T. K. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98: 29, 1968.