

原 著

実験的非定型抗酸菌症に関する研究

2. *Mycobacterium intracellulare* (米国株) 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果
——経尾静脈感染の成績——

久世文幸・李英徹・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

鈴木康弘

京都大学結核胸部疾患研究所病理

受付 昭和54年5月2日

A STUDY ON EXPERIMENTAL MYCOBACTERIOSES PROVOKED
BY ATYPICAL MYCOBACTERIA2. Combined Antituberculous Chemotherapy against Conventional Mice
Infected Intravenously with *Mycobacterium intracellulare*

Fumiyuki KUZE,* Youngchol LEE, Nobuo MAEKAWA and Yasuhiro SUZUKI

(Received for publication May 2, 1979)

The therapeutic effects of three combined antituberculous regimens were evaluated *in vivo* for conventional mice (dd white strain) infected intravenously with *Mycobacterium intracellulare*, TMC 1469 strain. The three regimens evaluated were SM·PAS·INH, KM·EB·INH and KM·RFP·TH·CS·EB, which were all administered to the animals in dosages roughly comparable with clinical use except INH. Successive viable units of bacilli in the right lungs as well as in the spleens of mice were counted on 1% Ogawa media using 10-fold dilution technique of the homogenized organs at one, three, six, nine and fifteen weeks after challenge of the bacilli, while the administration of the drugs was continued for eight weeks, in six days a week, starting one week after challenge. The histopathological findings were observed in gross pathology and in histologic sections of lung, liver, spleen and kidney as well.

The control untreated mice retained ca. $4\sim 5 \times 10^4$ viable units of bacilli in 10 mg of spleen during entire experimental period, while the viable units of bacilli in lung spontaneously regressed to roughly one fifth of the count at the end of the experiment, which was ca. 1.6×10^3 at the start of the treatment. In spleen, the treatments of all three regimens resulted in considerable decrease of viable unit of bacilli as the treatments went and the viable units of bacilli in 10 mg of the organ were roughly one fifteenth in the regimen SM·PAS·INH, one tenth in KM·EB·INH and one hundredth in KM·RFP·TH·CS·EB, respectively of the count at the time immediately before treatment. In lung, the difference in the decreases of the viable units of bacilli was less among the three regimens in the range of one twentieth to one fortieth, though the counts went down more rapidly compared with the successive counts of the control untreated group of mice.

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

Minimal or moderate therapeutic efficacy was obtained at least in the regimen of KM·RFP·TH·CS·EB, however ca. 8×10^2 viable units and ca. 7×10^3 viable units of bacilli still remained in lung and spleen, respectively, at the time of discontinuation of the treatments. Moreover, the gradual increase of the bacilli after the discontinuation of the treatment observed in the final period of the experiment suggested that even the five-drug regimen of KM·RFP·TH·CS·EB was not potent enough to manage *M. intracellulare* infection.

The main histopathologic findings of the organs of mice infected with TMC 1469 strain were thickening of alveolar septa, peribronchial cell infiltration, microgranuloma in lungs and both mononuclear cell aggregates and multiple minute granulomas in liver and spleen. No significant differences were noticed among the untreated and three treated groups.

Mycobacterium intracellulare, TMC 1469 strain, used in this study was one of the strains which were kindly provided by the U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program-NIAID in 1975. The brochure which was simultaneously provided by NIH described the colony morphology of the strain as smooth, pyramidal, thick center, transparent entire edge. The colony morphology which was again observed by us at the time immediately after the challenge to mice confirmed thin transparent colony in 15.8% and the remaining colonies showed thick opaque dome-shaped type.

序 論

本邦における非定型抗酸菌症（以下 AM 症）の大部分を占める *Mycobacterium intracellulare* 症の内科的治療は、抗結核薬の多剤併用が主体をなしているが、その起炎菌である *M. intracellulare* の抗結核薬に対する *in vitro* の感受性が結核菌の場合と異なりはるかに低いことを反映して、臨床効果も乏しいのが現状である。私どもは非定型抗酸菌（以下 AM）の抗結核薬に対する *in vitro* の感受性を併用効果も含め数回にわたって報告^{1)~3)}してきたが、*M. intracellulare* に対し抗結核薬を単独に作用させたときの阻止力は、結核菌を対象とした場合と比較すると格段に弱く、3 剤を同時に作用させた場合、術式によつては臨床的な効果も或程度期待できそうであるという印象を得たに止まっている。*M. intracellulare* に対して有効な薬剤の開発が現在の急務であるのは勿論であるが、抗結核剤の併用効果の有効性の限界を明らかにすることも現時点においては重要な課題であると考えられる。マウスを対象とした実験的結核症が臨床上の治療術式の決定に重要な役割を果たしてきたことは周知のことであり、私どもは前回、経尾静脈感染を用いて AM のマウスに対する病原性の検討成績を一部報告⁴⁾した。この成績では結核菌と比較すると AM の病原性は明らかに弱く、臨床上の治療術式の検定に耐えうる実験的非定型抗酸菌症の作成には今後多くの問題を残していることが明らかになったが、Burjanová¹⁰⁾も述べているごとく、卓越した感染モデルがなく、現状では AM が比較的病原性を強く示すマウスを用いて、治療による臓器内還元菌数を指標とする方法がまず手近なものであろう。今回私ども

は抗結核薬の多剤併用を対象として、経尾静脈感染マウスの臓器内生菌単位の消長を観察した。

I. 実験材料ならびに方法

1) 実験動物

均一系 dd 雄 white conventional マウスで生後 5 週で体重 27 g 前後のものを用いた。飼料は市販の固型飼料を用いた。

2) 使用菌株

Trudeau Institute より供与された Trudeau Mycobacterial Collection (TMC) に含まれる TMC 1469 株を用いた。1975年7月に供与をうけてから 1% 小川培地で 3 代継代を重ね、 -20°C で保存された菌株である。*M. intracellulare* 疾患者喀痰からの分離株で、分離は 1960 年、送付時の記載によると OAA 培地上の集落形態は“Smooth, pyramidal, thick center, transparent entire edge” とある。

3) 実験方法

上記マウス 20 匹ずつ 4 実験群を作成し、*M. intracellulare* (TMC 1469 株) の濃厚菌液 0.2 ml (生菌単位数 ca. 3×10^9) をすべてのマウスの尾静脈に接種した。接種菌液は 1% 小川培地より Dubos Tween Albumin 液体培地に移し 10 日間培養したものから上清を除去して濃厚にしたものを使用した。接種生菌単位の算定には使用した濃厚菌液を滅菌生食水にて 10 倍希釈を施し 1% 小川培地に一定量を接種し、発育集落により行なつた。

菌接種後 1 週間マウスを無処置で放置した後、各実験群に対して次の治療を開始した。

第 1 群 無治療対照群

- 第2群 SM 400 μ g/mouse(注)・PAS 4 μ g/mouse・INH 20 μ g/mouse
- 第3群 KM 800 μ g/mouse(注)・EB 400 μ g/mouse・INH 20 μ g/mouse
- 第4群 KM 800 μ g/mouse(注)・RFP 200 μ g/mouse・CS 200 μ g/mouse・EB 400 μ g/mouse・TH 200 μ g/mouse

治療はいずれも週6日投与法で、注射薬であるSMとKMは1回注射量が0.2mlになるごとく調整して背部皮下に投与し、他の薬剤はいずれも経口投与で、投与量が全体として0.2mlになるように混合懸濁液を作成(RFPを含む懸濁液作成には少量のアラビアゴムを使用)し経口ゾンデで胃内に投与した。

治療開始直前と治療開始後2週、5週、8週と経時的に平均体重の推移を観察するとともに、各群より3匹ずつのマウスを屠殺剖検し、臓器の肉眼的観察を行ない、更に右肺、脾の1/2の定量培養を実施した。定量培養は2% NaOHで臓器を10倍に磨砕希釈(日本精機ユニバーサル・ホモゲナイザー使用)し、更に同様2% NaOHを用いて10倍希釈系列を作成し1%小川培地上へ接種の上発育した集落数により臓器内生菌単位算定を行なった。同時に左肺、残りの脾(1/2)、肝、腎は病理組織学的検索のために使用した。

治療はいずれも8週間継続したうえで中止し、更に全群を無処置で更に6週間放置し、同様の検索を行ない全実験を15週で終了した。

なお上記の実験に先立ち、今回の使用菌株TMC 1469を含むTMC 5株について前回報告^{1)・2)}と同様な方法で

SM, PAS, INH, KM, EB, TH, CS, RFPの*in vitro*制菌力と、SM・PAS・INH, KM・EB・INH, KM・RFP・TH・CS・EBの3併用術式と同様*in vitro*での制菌力を検討した。この場合併用比(重量)はほぼ臨床投与量に準じている。マウスへの薬剤投与量もINHを除き同じく臨床投与量に準じている。マウス実験的結核症においてINH投与量を臨床投与量に準じた場合、投与量が過量になり併用薬剤の効果判定を困難にする場合があったのを考慮したためである。

II. 実験成績

1) TMC 1469株を含むTMC 5株に対する試験管内併用効果

表1にその成績を示した。表中黒色の棒の長さはいずれも初管より数え発育阻止のみられた試験管数(倍数希釈で20管まで作成)を示しており、各薬剤およびその併用術式の阻止力を比較したものである。各薬剤の初管濃度は左欄の括弧内に示した。いずれの菌株も、SM, KM, RFP, EBに比較的感受性があり、3種の併用術式相互間では、1株を除きSM・PAS・INH併用術式が僅かながらKM・INH・EBより良好で、KM・RFP・TH・CS・EB 5者併用(以下5者併用)がSM・PAS・INH併用術式に比べて僅かに優れている株がTMC 1469を含めて2株認められた。TMC 1469において発育阻止のみられた試験管数は、おのおのSM 8管, INH 1管, KM 6管, EB 6管, RFP 10管, SM・PAS・INH 10管, KM・INH・EB 9管, KM・RFP・TH・CS・EB 12管であつた。

2) 治療効果

Table 1. In Vitro Effects of Multiple Drug Combinations to *M. intracellulare-avium* complex (TMC strains)

Dubos Tween Albumin Medium, Inoculum: 0.01 mg

Strains	TMC 716	TMC 721	TMC 1411	TMC 1469	TMC 1473
SM (100 μ g) [*]	██████ †	██████	██████	██████	██████
PAS (1000 μ g)		█	█		█
INH (50 μ g)	█	█	██	█	██
KM (100 μ g)	██████	██████	██████	██████	██████
EB (100 μ g)	██████	██████	██████	██████	██████
TH (50 μ g)	█	█	█		█
CS (50 μ g)	█	█	█	█	█
RFP (50 μ g)	██████	██████	██████	██████	██████
SM・PAS・INH	██████	██████	██████	██████	██████
KM・EB・INH	██████	██████	██████	██████	██████
KM・RFP・TH・CS・EB	██████	██████	██████	██████	██████

*: The concentration of the drug in the first test tube.

†: The length of each bar represents numbers of the test tubes which showed no growth of mycobacteria.

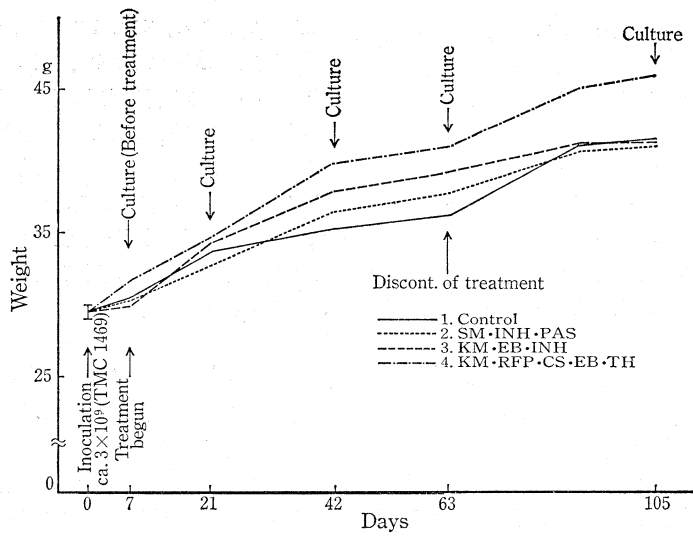


Fig. 1. Body weight.

Table 2. Macroscopic Findings at Autopsy

Regimens	1. Control				2. SM·PAS·INH				3. KM·EB·INH				4. KM·RFP·CS·EB·TH			
	Lu*	Li*	S*	K*	Lu	Li	S	K	Lu	Li	S	K	Lu	Li	S	K
Before treatment	± (2)††	-	+ [†] (3)	-												
2 weeks	+ (2)	+ (1)	+ (2)	± (1)	-	-	± (1)	± (1)	-	-	-	-	+ (1)	-	+ (1) + (1)	-
5 weeks	+ (1) + (1)	-	+ (1) + (2)	+ (1)	-	-	+ (1) + (1) + (1)	+ (1)	-	-	-	-	+ ^N (1)	-	+ (1) + (1)	+ (1)
8 weeks	+ ^N (1)	-	+ (1)	-	+ ^N (1)	-	+ (1) + (2)	-	+ (2)	-	± (1)	-	-	-	+ (1) + (1)	-
6 weeks after discont.	+ (3)	-	+ (1)	-	+ (1)	-	+ (1) + (2)	-	-	-	+ (2) + (1)	-	+ (1)	-	± (2)	-

N: Several small nodules.
 *: Lu=Lung, Li=Liver, S=Spleen, K=Kidney
 †; ±, +, ++, ###: Grades of macroscopic pathological findings
 ††: The number of mice which showed the respective pathology.

(i) 体重と観察

図1に体重の経過を示した。全経過を通じて5者併用が最も良好な経過を示している。しかし、治療直前すでに他の治療群ならびに無処置群と僅かに差が認められるので他の要因も作用していると思われる。無処置群は治療群と比べ、治療中は僅かに体重増加が抑制されている。なお、実験全経過中死亡したマウスはなかつた。

(ii) 臓器の肉眼的観察

表2に総括して示した。病変の程度は±から###の段階

に分けて表示した。実験的肺結核症におけるごとく肺に明らかな結節性病変を示したものはなく、全屠殺マウス中3匹に小結節がおのおの数個みられたのみで、多くは1肺葉から全肺葉にわたる軽度から中等度のびまん性の肺炎様の病変(充血、硬化)であつた。全治療群とも、無処置対照群と比較し明らかな差はなかつた。脾は腫大が主たる変化であるが、これも各群間に差は認めなかつた。腎の変化はやや浮腫状で腎膿瘍を疑わせる所見をもつ数匹に止まつた。

Table 3. Average Viable Counts of Mycobacteria from 10 mg of Organs of Mice Infected with *M. intracellulare* (TMC 1469)

Regimens	1. Control		2. SM·PAS·INH		3. KM·EB·INH		4. KM·RFP·CS·EB·TH	
	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen
Before treatment	$1.6 \times 10^{3*}$	4.0×10^4	1.6×10^3	4.0×10^4	1.6×10^3	4.0×10^4	1.6×10^3	4.0×10^4
2 weeks	3.2×10^2	3.3×10^4	3.3×10^2	3.7×10^4	2.4×10^2	5.3×10^4	2.2×10^2	3.1×10^4
5 weeks	7.6×10^2	1.9×10^4	5.6×10^2	3.5×10^4	75	1.5×10^4	45	3.3×10^3
8 weeks	5.4×10^2	4.6×10^4	83	2.6×10^3	51	4.7×10^3	41	3.6×10^2
0 weeks after discont.	3.0×10^2	5.0×10^4	19	1.4×10^3	27	1.3×10^3	12	6.6×10^2

* Each number represents the average value for 3 mice.

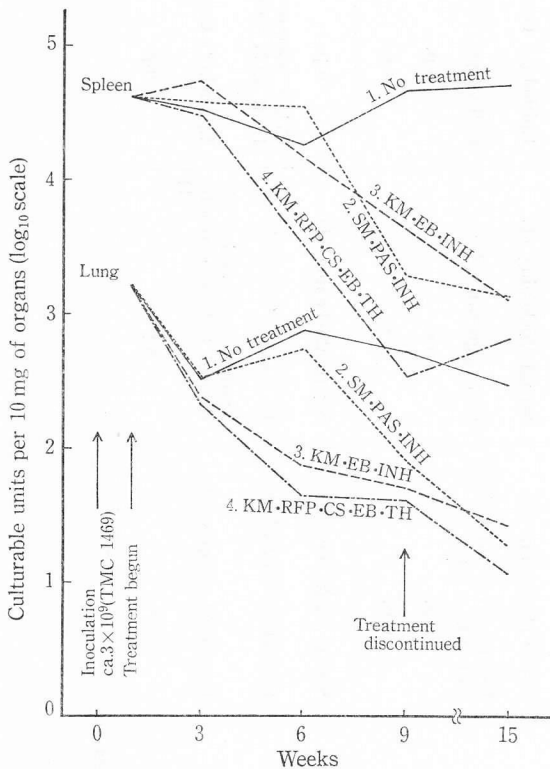


Fig. 2. Average viable counts of mycobacteria from organs of mice infected with *M. intracellulare* (TMC 1469). Each point represents the average value for 3 mice.

(iii) 臓器内生菌単位数の推移

表3に肺と脾の10mg中から還元された生菌単位数の経時的推移を表示し、図2にはこれを図示した。無処置対照群では脾において治療開始後5週目に一過性に軽度の生菌単位の減少があるが、全期間中約 $4 \sim 5 \times 10^4$ 程度の生菌単位数が保たれている。一方肺では治療開始後2週目に治療開始直後の1/5程度に生菌単位の減少がみられ、その後かなりの回復がみられるものの実験終了時には再び治療開始直前の約1/5に減少しており、治療に関係なく生菌単位数の自然減衰がうかがわれる。これら

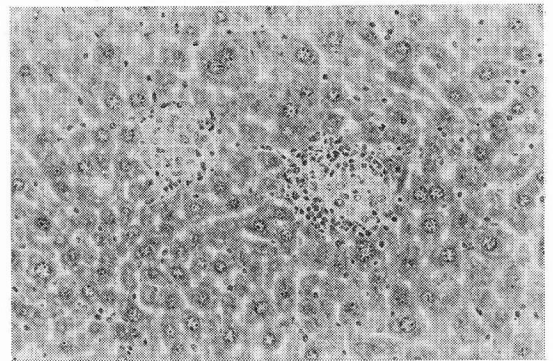


Fig. 3. Small granulomas in liver. H.E. $\times 200$

を治療群と比較すると、治療群では実験開始時に比べ肺において治療終了直後約1/20から1/40に、脾では1/10から1/100程度の減少がみられた。

図2で各治療群の成績を概観的に比較すると、いずれの治療でも治療継続とともに非治療群と差を生じ、概略SM·PAS·INH併用群とKM·INH·EB併用群はほぼ同程度の、またKM·RFP·CS·TH·EB5者併用群は上記2治療群よりやや優れた生菌単位の減少効果を示している。今回検討した3治療群とも軽度の治療効果がみられたと考えるのが妥当であろう。しかし、KM·RFP·TH·CS·EB5者併用を8週間実施した後も臓器全体(肺0.2g, 脾0.2g)として概算すると肺には約 8×10^2 , 脾には約 7×10^3 の生菌単位数が残存していることが推定できることから治療効果は不十分である。なお脾において治療終了後5者併用群に再び生菌単位の上昇傾向がみられた。

(iv) 臓器の病理組織学的所見

表4は全屠殺剖検マウスの病理組織学的所見を簡単に総括したものである。肺では気管支周囲の軽度の単核球の浸潤(Peribronchial Cell infl.)と肺胞壁のびまん性肥厚(Septal thickening)が主な所見でごくまれに肉芽腫(Granuloma)の形成が認められたにすぎない。肝においては図3におけるごとく小さいepithelioid granuloma様の変化がかなり多数存在しているのが認められた。肺

Table 4. Histopathological Findings of the Organs of Mice

Regimens	Course of treatment					
	Before treatment	2 weeks	5 weeks	8 weeks	6 weeks after discont.	
1. Control	Lu††	Septal thickening (1)* Granuloma+†(1)	n.p.	Peribronchial Cell infl. (1)	n.p.	n.p.
	Li††	Cell inflit.+ (1)	Microgranuloma## (3) Cell infl.## (2)	Mononuclear Cell aggregate (3)	Cell aggregate (1) Mononuc. Cell infl. (1)	Cell aggregate (2)
	S††	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
	K††	n.p.	n.p.	Cell infl. (1)	Cell infl. (1)	n.p.
2. SM·PAS·INH	Lu		Septal thickening (2)	Granuloma+ (1)	Septal thickening (1)	Cell aggregate (1)
	Li		Microgranuloma## (2) Cell infl.+ (1)	Granuloma+ (1)	Cell aggregate (3)	Cell aggregate (2) Epithel.(?) Granul.+ (1)
	S		Lymphoid atrophy (1)	n.p.	n.p.	n.p.
	K		n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
3. KM·EB·INH	Lu		Septal thickening (2)	Septal thickening (1)	Epithel.(?) Granul.+ (1)	Granuloma+ (2)
	Li		Epithel.(?) Granul.## (2) Cell infl.+ (1)	Cell aggregate (3)	Cell aggregate (3)	Granuloma (3)
	S		n.p.	n.p.	n.p.	Neutro. infl. (1)
	K		n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
4. KM·RFP·CS· EB·TH	Lu		Septal thickening (2)	Septal thickening (1)	n.p.	Septal thickening (1)
	Li		Epithel.(?) Granul.## (1)	Epithel.(?) Granul.## (3)	Cell aggregate (1) Epithel.(?) Granul.## (1)	Granuloma †(1) ##(2)
	S		Lymphoid atrophy (2)	Epithel.(?) Granul.+ (1) Reticul. Cell Hypertrophy (1)	Epithel.(?) Granul.## (1)	Congestion (1)
	K		n.p.	n.p.	n.p.	n.p.

* : The number of mice which showed the respective pathology.

† : +, †, ##: Grades of pathological findings.

†† : Lu=Lung, Li=Liver, S=Spleen, K=Kidney

Table 5. Histopathologic Findings in the Liver

Regimens	1. Control				2. SM·PAS·INH				3. KM·EB·INH				4. KM·RFP·CS·EB·TH			
	2	5	8	(6)*	2	5	8	(6)	2	5	8	(6)	2	5	8	(6)
A. Granuloma	13.9†	1.8	1.6	1.3	15.8	2.6	2.7	3.7	31.2	1.7	1.4	8.3	7.2	13.2	12.3	10.8
B. Granuloma with cell cuffing	1.1	0.4	0.3	0.5	3.7	1.8	0.6	0.8	8.9	0.1	0.2	2.3	1.0	1.2	1.7	2.3
C. Cell inflt. of Glisson's capsule	1.4	2.0	0	0.8	1.8	0.7	1.0	1.7	0.7	1.4	0.8	1.1	1.3	0.2	1.4	0.8
D. Cell aggregates in parenchyma	0	1.7	0.7	0.2	0.8	1.7	1.1	0.6	1.7	1.3	1.2	1.1	1.2	1.4	1.0	1.7
A+B	15.0	2.2	1.9	1.8	19.5	4.4	3.3	4.5	40.1	1.8	1.6	10.6	8.2	14.4	14.0	13.1

*: 6 weeks after discontinuation of treatment.

†: Number of granuloma in three (10×10) visual fields (average of three mice)

においては各治療群の間に所見の差は認められなかつたが、上述した肝のいわゆる granuloma はむしろ治療群に多い傾向がみられた。肝の granuloma の個数を各マウス3視野ずつ計9視野の平均で表示したものが表5である。

III. 考 案

実験的非定型抗酸菌症の作成に関しては、序論にも述べたごとく現状では種々の問題点がある。まず使用する実験動物の種類であるが、現在までにモルモット、マウス、ウサギ、ハムスター、ニワトリ、サルを使用し、種々な接種方法でその病原性を検討した報告は多くある。しかし、実験の便利さの点と病原性が比較的強く表れるマウスが中でも多く検討されている。なかんずく薬剤の *in vivo* における治療効果判定に実験的 AM 症を用いた報告^{9)~10)} ではマウスを対象としたものが圧倒的に多い。私どもも前回の報告⁴⁾ に続き、まずマウスを用いて検討を開始した次第である。次に使用菌種ならびに菌株の毒性の問題がある。前述の諸報告を概観したところでは、*M. kansasii* と *M. marinum* を使用した場合は、マウス尾静脈への接種で薬剤の効果判定に耐えうる実験的 AM 症が一応作成された印象が得られるが、*M. kansasii* より一般に弱毒であるとされている *M. intracellulare* については報告数も少なく、実験手技更には治療効果判定の有用性についてなお疑問があると考えられる。加えて、同一菌種もしくは Runyon の同一菌群に含まれる菌株相互間の毒性の強弱^{4), 11)~13)} もすでに指摘されている。Burjanová ら¹⁴⁾ は実験的 AM 症を論じた総説の中で、AM が弱毒性なるがゆえの病変の自然消退が治療効果判定を誤らせる危険性を指摘し、少なくとも臓器内生菌単位による判定が必要であろうと示唆している。

M. intracellulare の集落形態に 7H10 とか corn meal-glycerol-agar を用いた場合、smooth thin (transparent) type と smooth thick (dome shaped opaque) type な

らびに頻度は少ないが rough type がみられることはすでに記載¹⁵⁾ されており、私どももこれを確認し報告¹⁶⁾ したが、すでに Dunbar¹⁷⁾ は上記の集落形態とマウスに対する病原性の間に相関のあることを認め、smooth thin type の比率の多い菌株ほど病原性が強いと報告し、更に患者分離株は最初ほとんど thin-colony type を示すが、*in vitro* での継代によつて次第に domed-colony type が増加するとともに病原性も低下することを示している。更に最近の Kajioka ら¹⁸⁾ の報告では、opaque form は transparent type の変異によるもので、数種の抗生物質に対する感受性の検討結果では opaque form が transparent type に比してより感受性が高いという興味ある結果を記載している。これらの検討は同一菌種間のマウスに対する病原性の差をあるいは説明するものかも知れない。私どもではこの点に関する詳細な検討がないが、本実験に使用した TMC 1469 株は corn meal-glycerol agar 上では 15.8% が私共の報告した IV 型¹⁶⁾ を示し、諸家の報告による thin transparent-colony type に相当するものと考えられた。したがつて、*M. intracellulare* としては比較的病原性の弱い菌株であつたことは推測できる。

もう一つの問題点として、*M. intracellulare* について本邦株と米国株との間に感受性の差がある可能性のあることである。私どもは主として抗結核薬と数種のアミノグリコシッド系抗生物質を対象とした検討^{9)~11)} で、両者の間にかんがりの感受性の差を認めている。私どもはこれを継代回数による集落形態の差ではないかと推測したが、確認はしていないので理由は不明である。

以上の諸点を考慮して私どもの今回の成績を考案すると、比較的病原性が弱く本邦株よりは抗結核薬に対して感受性の高い可能性のある *M. intracellulare* を使用したと考えられる。経時的な肺と脾の還元生菌単位の観察では SM·PAS·INH, KM·EB·INH, KM·RFP·TH·CS·EB の併用術式でそれぞれ治療効果はあつたと考えられ、

ごく僅かの差ではあるが KM・RFP・TH・CS・EB 5 者併用が最も効果があるという印象を受けた。しかしながら、実験終了時の成績からはこれらの術式全てについて治療効果は不十分であり、臓器内生菌の根絶には程遠い成績であつて、諸家の臨床での観察を裏付けると考えられた。

アミノグリコシッド系薬剤を主な対象とした *in vitro* の感受性の検討した成績¹⁹⁾では、前述したごとく全般的に米国株が本邦株に比べて感受性がより高いことが認められたが、両者において SM の感受性にかかなりの差があるのも特徴の一つであつた。すなわち、本邦株では SM は KM に劣りかなりの懸隔があるのに反して、米国株では SM, KM 両者ともほぼ同程度の制菌力が認められていることである。今回検討した TMC 1469 株でも同様で、この場合 SM は KM より制菌力において優れていた。*in vivo* で SM・PAS・INH 3 者併用術式が KM・EB・INH 3 者併用術式と治療終了時還元生菌単位数であまり効果の差が認められなかつた要因の一つであろう。

以上、現在手近で可能な方法を用いた *M. intracellulare* 感染マウスの *in vivo* における抗結核薬の併用効果は、明らかな限界があることが認められ、より強力な新薬剤開発の必要が改めて認識された。

基礎的な問題としては、*M. intracellulare* の集落の変異に関連して、病原性と薬剤感受性の変化をより詳細に検討すること、更に本邦株と米国株との薬剤感受性の差についてその原因を究明し、これらの結果に基づいて AM 感染実験モデルの作成に取り組むことが必要と考えられる。

IV. 結 論

M. intracellulare TMC 1469 株 (米国株) を尾静脈より感染したマウスを用いて、主としてその臓器内生菌単位数の経時的な消長により、抗結核薬併用 3 術式 (SM・PAS・INH, KM・INH・EB, RFP・KM・TH・CS・EB) の治療効果の観察を試み、次の結果を得た。

1) 無処置対照群と比較すると、SM・PAS・INH,

KM・INH・EB, RFP・TH・CS・EB・KM の 3 併用術式とも、臓器内生菌単位数の経時的減少よりみて、軽度もしくは中等度の治療効果があると判定された。

2) 実験終了時の臓器内残存生菌単位数よりみて、治療効果はいずれの術式とも不十分であると思われ、諸家の臨床上の観察を裏付けると考えられた。

3) 本術式による実験的 AM 症は、マウス臓器内病変の僅少さからみて、感染モデルとしては不完全なものと考えられた。

4) *M. intracellulare* の集落の変異による病原性と薬剤感受性の変化に関する文献を考察し、今後の基礎的検討の必要性を論じた。

文 献

- 1) 久世文幸他：結核，49：151，1974.
- 2) 久世文幸他：結核，52：331，1977.
- 3) 久世文幸他：結核，52：505，1977.
- 4) 久世文幸他：結核，53：39，1978.
- 5) Wolinsky, E.: Amer. Rev. Resp. Dis., 80:522, 1959.
- 6) Shronts, J.S. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 104:728, 1971.
- 7) Hokama, S. et al.: Jap. J. Tuberc. Chest Dis., 17:62, 1971.
- 8) 松宮恒夫：結核，44：475，1969.
- 9) 斎藤 肇・田坂博信：結核，46：420，1971.
- 10) 松宮恒夫：結核，44：476，1969.
- 11) Tsukamura, M. and Toyama, H.: Jap. J. Tuberc., 13:49, 1966.
- 12) 松本光雄他：結核，37：638，1962.
- 13) 松本光雄他：結核，38：404，1963.
- 14) Burjanová, B. and Urbancik, R.: Adv. Tuberc. Res., 17:154, 1970 (Karger, Basel/New York).
- 15) Runyon, E.H. et al.: Mycobacterium in Manual of Clinical Microbiology (2nd Ed.). American Society for Microbiology, p.148—174, 1974.
- 16) 久世文幸他：京大胸部研紀要，8：99，1975.
- 17) Dunbar, F.P. et al.: Scand. J. resp. Dis., 49:153, 1968.
- 18) Kajioka, R. and Hui, J.: Scand. J. resp. Dis., 59:91, 1978.
- 19) 内藤祐子他：結核，54：423，1979.