

原 著

Mycobacterium avium Complex の抗結核剤感受性と
抗結核剤の臨床効果との関係

—抗結核剤が *M. avium* Complex 症の治療に有効であることを示す所見—

東 村 道 雄 ・ 一 山 智 ・ 宮 地 卓 也

国立療養所中部病院内科
受付 昭和 62 年 10 月 13 日

RELATIONSHIP BETWEEN THE SUSCEPTIBILITY TESTING OF
MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX STRAINS AND THE
CLINICAL EFFICACY OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS

—An Evidence Suggesting that Antituberculosis Drugs are Effective
in the Treatment of *M. avium* Complex Pulmonary Infection—

Michio TSUKAMURA*, Satoshi ICHIYAMA, and Takuya MIYACHI

(Received for publication October 13, 1987)

Results of the susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex strains to antituberculosis drugs have been shown to correlate with clinical efficacy of antituberculosis drugs in causing the conversion of sputum culture. Low minimal inhibitory concentrations of rifampicin, ethambutol, and isoniazid have correlated with the negative conversion of sputum culture (Table 1). This finding suggests that antituberculosis drugs are effective in the treatment of the disease caused by the *M. avium* complex. It has been shown furthermore that the susceptibility testing using the Ogawa egg medium should be read at 2 weeks after incubation.

Key words : *Mycobacterium avium* complex infection, Susceptibility to antituberculosis agents, Therapeutic effect of antituberculosis agents

キーワード : *Mycobacterium avium* complex 感染症, 抗結核剤治療効果, 抗結核剤感受性

緒 言

抗結核剤が *Mycobacterium avium* complex 肺感

染症の治療に有効であったという報告は数多い^{1)~10)}。しかし、今までの研究は、適当な対照が置かれていなかったため、抗結核剤が真に有効であることを証明しえたと

* From the Department of Respiratory Medicine, National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

はいい難い。観察された排菌の陰性化または臨床効果の好転が、果たして抗結核剤の効果によるものか、またはたまたま起こった宿主寄生体関係の好転によるものか判断できないからである。このような困難性の原因は、本症の希少性、多様性によるものと考えられる。

最近、束村ほか¹¹⁾は、初めて対照をおいた臨床研究を行って、RFP+INH+SMまたはRFP+INH+EVMのregimensが、INH+PASまたINH単独のregimenよりも有効であることを示した。この所見は、RFP, SM, EVMなどの抗結核剤が、本症の治療に有効であることを示すものである。

本報では、別の視点から、抗結核剤の有効性を示そうと試みた。即ち、抗結核剤が真に本症の治療に有効であるならば、抗結核剤に対する *M. avium* complex の感受性と治療効果の間に相関関係が認められてよい。本報では、この関連性の有無を観察した。

研究方法

研究対象は、国療中部病院入院患者で、過去に1カ月以上の抗結核剤投与を受けたことがない患者とした。従って、入院時は、肺結核として取り扱われ、後に *M. avium* complex 感染症と判明した患者である。

抗結核剤は2~4剤の組合せが使用されたが、各薬剤の投与方法、量は、次のごとくであった。rifampicin (RFP), 1日0.45g毎日; isoniazid (INH), 1日0.2~0.4g毎日; ethambutol (EB), 1日0.75~1.0g毎日; streptomycin (SM), 1日0.75g毎日筋注3カ月、後1日1g週2日筋注または、はじめから1日1g週2日; enviomycin (EVM), 1日1g週3日筋注; kanamycin (KM), 1日1g3日筋注; minocycline (MC), 1日100mg毎日内服; prothionamide (TH), 1日0.4g毎日内服、以上の中で、MCとTHとは、最初に投与された抗結核剤の「臨床の手応え」が思わしくないために、第3~4カ月から追加投与された。

化学療法の効果判定は、細菌学的にのみ行った。毎月1回行う培養検査で、*M. avium* complex の排菌の経過を1年以上観察した結果、次のような基準で判定した。

- 1) 菌陰性化(-): 培養が6カ月以上陰性となった場合。
- 2) 間ケツ的陽性(+): 12カ月の検痰で、2~4回培養陽性。
- 3) 頻回陽性(≡): 12カ月の検痰で、5~9回培養陽性。
- 4) 連続陽性(≡): 12カ月の検痰で、10~12回培養陽性。

M. avium complex 肺感染症の診断基準は、束村¹²⁾の診断基準によった。本報に示した患者18例は、月例検痰で2回以上、入院時の毎日検痰を含めれば、全例が

3回以上の排菌を示し、全例有空洞であった。感染型としては、一次感染型に属する。

抗結核剤感受性の測定は、次のごとく行った。培地は、「1%小川培地」を使用し、次の薬剤濃度を使用した。KM, EVM: 400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 0 μ g/ml。

RFP, INH, SM, TH: 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.6, 0.8, 0.4, 0 μ g/ml。

EB, MC: 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.6, 0.8, 0.4, 0 μ g/ml。

RFP, THは、propylene glycolに溶解し、他は蒸留水に溶解し、その1容を滅菌前の小川培地100容に加えて、7mlずつ、165×16.5mmの試験管に分注し、90°C 60分滅菌して斜面培地とした。

被検株は、小川培地に37°C 2週間培養し、0.1% Tween 80水溶液に浮遊させて、湿菌量約5mg/mlの菌液を作り、その0.02mlずつを、渦巻白金耳で培地面に塗抹接種した。試験管に3mmの切れ目のある「ダブルゴム栓」をかぶせ、37°C 2週間培養後に発育を判定した。最小発育阻止濃度(MIC)は、膜状発育を示さぬ最小濃度とした。

研究成績

Table 1に、治療開始時の抗結核剤感受性と、使用された薬剤と治療効果を示す。18例中9例(50%)に菌陰性化がみられた。これら9例の菌の感受性テストの結果をみると、9例中7例までが、RFP 25 μ g/ml以下の濃度に感受性であった。また、EBを投与された5例中3例までが、EB 6.25 μ g/mlに感受性があった。また、9例ともにINHを投与されているが、うち7例までが6.25 μ g/ml以下に感受性であった。一方、排菌が止まらなかった9例をみると、RFP投与を受けた8例中5例までがRFP>200 μ g/ml耐性という高耐性を示した。EB投与を受けた3例の菌のEB感受性は、12.5 μ g/ml~>50 μ g/mlのMICを示し、陰性化群のように6.25 μ g/ml以下の感受性を示した例はなかった。また、INH投与を受けた8例中5例までがMIC値50 μ g/ml以上であり、陰性化群のようにINHのMIC値6.25 μ g/ml以下を示した例は1例しかなかった。

SM, EVM, KM, THは使用例が少なかったので、MIC値と臨床効果の関係については結論を出せなかった。MC使用例は3例であったが、3例ともMIC値50 μ g/mlで、効果は期待できないと思われた。

一方、有効とされる抗結核剤感受性を、結核菌の場合に準じて、RFP 25 μ g/ml, SM 20 μ g/ml, TH 40 μ g/ml, INH 1 μ g/ml, EB 5 μ g/ml, KM 100 μ g/ml, EVM 100 μ g/ml感受性として、被検18株の感受性を表示するとTable 2のごとくなる。

Table 1. Relationship between Initial Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) and Response to Chemotherapeutic Treatments

Agents used for chemotherapeutic treatment and their MICs										Bacteriological response	
Case	1	RFP	1.6	EB	3.13	INH	6.25				(-)
	2	RFP	12.5	EB	25	INH	6.25				(-)
	3	RFP	12.5	EB	6.25	INH	6.25			TH 12.5	(-)
	4	RFP	6.25	EB	6.25	INH	1.6				(-)
	5	RFP	>200			INH	1.6	SM	25		(-)
	6	RFP	1.6			INH	6.25			EVM 25	(-)
	7	RFP	3.13			INH	100	SM	>200		(-)
	8	RFP	25			INH	200	SM	100		(-)
	9	RFP	100	EB	12.5	INH	3.13			MC 50	(-)
	10					INH	12.5				(++)
	11	RFP	>200	EB	>50					MC 50	(++)
	12	RFP	>200			INH	50			EVM 100 MC 50	(++)
	13	RFP	>200			INH	50	SM	12.5		(++)
	14	RFP	200	EB	12.5	INH	100				(++)
	15	RFP	>200	EB	25	INH	>200				(+)
	16	RFP	6.25			INH	50			KM 25	(+)
	17	RFP	12.5			INH	3.13	SM	50		(+)
	18	RFP	3.13			INH	12.5				(+)

The bacteriological response was defined as follows :

- 1) Negative conversion (-). Negative culture of sputum was obtained continuously for 6 months or more.
- 2) Intermittently positive (+). Culture-positive 2-4 times in one year.
- 3) Frequently positive (++) . Culture-positive 5-9 times in one year.
- 4) Continuously positive (+++). Culture-positive 10-12 times in one year.

The sputum examination was made monthly.

Table 2. The Ratio of Strains of *Mycobacterium avium* Complex which are Susceptible to Antituberculosis Drugs

Drug	Percentage of strains susceptible
Rifampicin	56% (10/18)
Streptomycin	56% (10/18)
Ethionamide	39% (7/18)
Isoniazid	0% (0/18)
Ethambutol	22% (4/18)
Kanamycin	94% (17/18)
Enviomycin	94% (17/18)

The susceptibility testing was carried out in all 18 strains of patients who are shown in Table 1, using the Ogawa egg medium.

The susceptibility was defined as the susceptibility to the following concentration of drugs: Rifampicin, 25 µg/ml; streptomycin, 20 µg/ml; ethionamide, 40 µg/ml; isoniazid, 1 µg/ml; ethambutol, 5 µg/ml; kanamycin, 100 µg/ml; enviomycin, 100 µg/ml.

考 察

M. avium complex 肺感染症に抗結核剤がある程度効果があつたとする研究は多いが、対照を置いての比較研究は行われなかつた^{1)~10)}。従つて、観察された菌陰性化が、果たして抗結核剤の効果によるのか、宿主寄生

体関係のバランス好転による自然治癒によるのかは決定できなかった。

我々は、最近、対照をおいての regimen の比較研究を行い、RFP, SM, EVM などの抗結核剤が本当に有効であることを示すことができた¹¹⁾。本報では、この問題に別の面からアプローチを試みた。即ち、抗結核

剤が有効に作用するものであれば、治療開始時の抗結核剤感受性と臨床効果の間に、何らかの相関関係がみられてよいはずである。本報の研究結果では、Table 1 に示したように、菌陰性化群では、菌の抗結核剤感受性が高く、排菌持続群では、感受性が低いことが認められた。

感受性テストの結果と臨床効果の間に関連性があることは、最近、Horsburgh et al.¹³⁾ によっても示唆された。彼らは、*M. avium* complex は、CS, RFP, TH, EB に対して比較的感受性が高い場合が多かったと述べている。しかし、結核菌の感受性を参考として *M. avium* complex が若干の抗結核剤に感受性を示すことは、既に 1976 年に東村ほか²⁾ によって報告されている。72 例の菌株で、CS に感受性を示す株は 10 株、KM, TH に感受性を示す株は 1~2 株ずつあった。しかし、これらの感受性と臨床効果の関係は認められなかった。当時、感受性テスト（耐性検査）で RFP 感受性と認められた株は 1 株もなかった。

しかし、今回、判定を 2 週培養後とし、使用濃度も 200~0.4 $\mu\text{g/ml}$ の 10 段階としてみると、*M. avium* complex に対する RFP の MIC 値は 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上から 1.6 $\mu\text{g/ml}$ まで、実に多くの菌株差がみられた。そして、このような方法でみると、菌の RFP, EB, INH 感受性と臨床効果の間に、かなりの関連性がみられた。

このような新しい視点から、*M. avium* complex の感受性をみると、多くの抗結核剤について、その効果が期待される (Table 2)。

この Table 2 に示すように、INH 1 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示す菌株は 1 株もなかった。しかし、一方、Table 1 をみると、菌陰性化群の INH 感受性は高く、菌陰性化と INH の MIC 値の間に関連性があるようにもみえる。しかし、菌陰性化は、INH の寄与によるものではなくて、他剤特に RFP の効果によるものかもしれない。菌陰性化群では、事実、RFP 感受性が高い。ただ、症例 5 と症例 9 は、RFP の MIC 値が、それぞれ、>200 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ で、RFP の効果は期待しがたいように思われる。しかし、症例 5 では、INH の MIC 値が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ であると同時に SM の MIC 値も 25 $\mu\text{g/ml}$ と低く、RFP+INH+SM が使用されて菌陰性化が起こっている。症例 9 では、EB の MIC 値 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、INH の MIC 値 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、MC の MIC 値 50 $\mu\text{g/ml}$ で、RFP+EB+INH+MC が使用されて菌陰性化が起こった。INH の投与が実際に *M. avium* complex 症に有効に作用しているのかどうかは、まだ結論が出せないといえよう。

M. avium complex に対する感受性テストをいかに行うべきか、そして、有効性推測の濃度をいかにとるべきかは、向後、重要な課題であると思われる。本報で、

2 週培養後の判定で、RFP 感受性検査の結果と RFP 臨床効果の間に、かなり関連性があることが分かったことを考えると、少なくとも、*M. avium* complex の感受性テストの結果は、2 週後に判定した方がよいと思われる。

結 論

Mycobacterium avium complex に対する抗結核剤の治療効果と治療前の感受性テストの間には関連性がある。この所見は、抗結核剤が、*M. avium* complex 症の治療に有効であることを示唆している。小川培地を用いる感受性テストの結果は、2 週培養後に判定すべきである。

文 献

- 1) 東村道雄・下出久雄他：*Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床像，結核，49：139，1974。
- 2) 東村道雄・下出久雄他：*Mycobacterium avium-intracellulare* complex による肺感染症の臨床像，結核，51：41，1976。
- 3) 喜多舒彦：非定型抗酸菌症の化学療法，特に *M. intracellulare* 症を中心として，結核，54：543，1979。
- 4) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究，第 13 報，多剤（4~5 剤）併用療法による *M. intracellulare* 肺感染症の治療成績，日本胸部臨床，40：669，1981。
- 5) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, Bulletin of International Union against Tuberculosis, 51 : 257, 1976.
- 6) Dutt, A. K. and Stead, W. W. : Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, Amer J Med, 67 : 449, 1979.
- 7) Rosenzweig, D. Y. : Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases, Chest, 75 : 115, 1979.
- 8) Hunter, A. M., Campbell, I. A. et al. : Treatment of pulmonary infections caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, Thorax, 36 : 326, 1981.
- 9) Ahn, C. H., Ahn, S. S. et al. : A four-drug regimen for initial treatment of cavitary

- disease caused by *Mycobacterium avium* complex, Am Rev Respir Dis, 134 : 438, 1986.
- 10) Etzkorn, E. T., Aldarson, S. et al. : Medical therapy of *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary disease, Am Rev Respir Dis, 134 : 442, 1986.
- 11) 東村道雄・一山 智・宮地卓也 : *Mycobacterium avium* complex 肺感染症に対する抗結核剤の治療効果 (初回治療の治療効果), 結核, 62 : 403, 1987.
- 12) 東村道雄 : 非定型抗酸菌による肺疾患の診断基準案, 結核, 53 : 367, 1978.
- 13) Horsburgh, C. R. et al. : Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection correlates with results of *in vitro* susceptibility testing, Am Rev Respir Dis, 135 : 418, 1987.