

原 著

諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium*  
と *Mycobacterium intracellulare* の感受性

富岡 治明 ・ 佐藤 勝昌 ・ 斎藤 肇

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 平成3年1月9日

IN VITRO SUSCEPTIBILITIES OF MYCOBACTERIUM AVIUM AND  
MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE TO VARIOUS DRUGS

Haruaki TOMIOKA, Katsumasa SATO and Hajime SAITO\*

(Received for publication January 9, 1991)

*Mycobacterium avium* and *M. intracellulare* isolated from patients infected with *M. avium* complex (MAC), which were identified by Gen-Probe® Rapid Diagnostic System for the MAC, were studied for susceptibility to various antimicrobial agents, including rifampicin, rifabutin, kanamycin, streptomycin, amikacin, ethambutol, clofazimine, isoniazid, ofloxacin, ciprofloxacin and cycloserine. Ratio of resistant strains to test strains to a given agent at prescribed concentration in cases of *M. avium* and *M. intracellulare* was compared with each other. Test strains of *M. avium* were more resistant to rifampicin, rifabutin, kanamycin, streptomycin, amikacin, ethambutol and clofazimine than test strains of *M. intracellulare*. Conversely, the *M. avium* strains were more susceptible to ofloxacin, ciprofloxacin and cycloserine than *M. intracellulare* strains. The difference in the drug susceptibility between *M. avium* and *M. intracellulare* was statistically significant by  $\chi^2$ -test ( $P < 0.005 \sim 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the two MAC species with respect to the susceptibility to isoniazid.

**Key words :** *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, Drug susceptibility

**キーワードズ :** *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, 薬剤感受性

## はじめに

*Mycobacterium avium* complex (MAC) は *M. tuberculosis* に次ぐ主要なヒトの抗酸菌感染症の起原菌であり、近年 compromised host の増加に伴ってその感染例が増加する傾向にある<sup>1)2)</sup>。本菌群は一般に

*M. tuberculosis* と異なって、諸種の抗結核剤や抗菌剤に対して耐性である<sup>3)4)</sup> ことから、本菌感染症は一般に難治性である。

最近、MAC は DNA 特異プローブを用いることによって *M. avium* と *M. intracellulare* に同定できるようになった<sup>5)6)</sup>。われわれも本プローブを用いて MAC

\* From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo 693 Japan.

血清型と MAC 菌種別との相関<sup>7-9)</sup>, MAC 菌種の分布相の疫学的研究手段としての有用性<sup>8)</sup> について報告してきた。さらに, われわれは本 DNA プローブによって同定された両菌種間の性状の違いを詳しく検討したところ, *M. avium* の大部分は 45°C で発育するが, *M. intracellulare* は全く発育しないこと<sup>9)</sup>, アリルスルファターゼは *M. avium* では陰性, *M. intracellulare* では陽性であること<sup>10)</sup>, マウスに対するビルレンスは *M. avium* よりも *M. intracellulare* の方が強いこと (未発表) などについて報告してきた。

今回は *M. avium* と *M. intracellulare* に対する諸種薬剤の MIC を測定し, 任意の薬剤濃度に対する耐性百分率を求めたところ, 両菌種間に違いがみられることが分かったので以下報告する。

### 材料と方法

#### (1) 抗菌剤

rifampicin (RFP; 第一製薬), rifabutin (RFB; ファルミタリア・カルロエルバ), kanamycin (KM;

明治製薬), streptomycin (SM; 明治製薬), ethambutol (EB; 日本レダグリー), clofazimine (CFZ; 日本チバガイギー), amikacin (AMK; 万有製薬), isoniazid (INH; 第一製薬), ofloxacin (OFLX; 第一製薬), ciprofloxacin (CPFX; バイエル薬品) および cycloserine (CS; 明治製薬) を供試した。

#### (2) 菌株

ヒトの肺 MAC 感染症患者より分離され, DNA probe テスト (Gen-Probe<sup>®</sup> Rapid Diagnostic System for the MAC; Gen-Probe 社, USA) によって *M. avium* あるいは *M. intracellulare* と同定されたそれぞれ 40 株並びに 58 株を用いた。なお, これらすべての菌株の 7H11 寒天平板上における 5% CO<sub>2</sub> 環境下, 37°C, 14 日培養後の集落形態は smooth で transparent な SmT variant であった。

#### (3) 薬剤感受性試験

薬剤 (100~0.0125 μg/ml) を含有する 7H11 寒天平板上に, 7H9 broth 培養菌 (約 10<sup>6</sup> CFU/ml) の 5 μl を Microplanter (Model MIT-P, 佐久間製作所) を

**Table.** Susceptibilities of *M. avium* and *M. intracellulare* Isolated from MAC Infection in Humans to Various Antimicrobial Agents

Drug	Concentration (μg/ml)	Resistance (%)		
		<i>M. avium</i> (n = 40)	<i>M. intracellulare</i> (n = 58)	P
Rifampicin	0.78	93	74	<0.05
	6.25	50	0	<0.005
Rifabutin	0.1	93	81	—
	0.78	33	2	<0.005
Kanamycin	6.25	93	64	<0.005
	25	33	3	<0.005
Streptomycin	6.25	90	66	<0.005
	12.5	63	38	<0.05
Ethambutol	3.13	100	88	<0.05
	12.5	68	38	<0.005
Clofazimine	0.39	93	83	—
	1.56	20	2	<0.005
Amikacin	12.5	95	67	<0.005
	50	20	2	—
Isoniazid	1.56	95	88	—
	6.25	33	43	—
Ofloxacin	3.13	73	90	<0.05
	12.5	35	69	<0.005
Ciprofloxacin	0.78	73	86	<0.1
	3.13	30	62	<0.005
Cycloserine	25	45	83	<0.005
	50	13	28	<0.1

用いてスポットし、5% CO<sub>2</sub> 孵卵器で37°C、14日培養後に菌の発育の有無（5個以下の集落発生は陰性）を判定することによってMICを測定した。そして、これらの値より累積度数分布表を作成し、*M. avium*あるいは*M. intracellulare*のどちらか一方の耐性百分率が約90%（83~100）と約50%（20~69）になったところの薬剤濃度を選択した。その後、この任意の2薬剤濃度に対する両菌種の耐性百分率間に有意差が有るかどうかについて $\chi^2$ -testを行った。

## 結 果

一括してTableに示した。RFPについてみると、両濃度（0.78および6.25 $\mu$ g/ml）において*M. avium*の方が*M. intracellulare*におけるよりも耐性株が多いことが分かったが、KM, SMおよびEBについても同様に被検2濃度で有意差がみられた。RFBは0.1 $\mu$ g/mlの濃度においては両菌種間に有意差はみられなかったが、*M. avium*の方が抵抗性株が多い傾向にあり、また0.78 $\mu$ g/mlでは明らかに両菌種間に有意差がみられ、*M. avium*において*M. intracellulare*におけるよりも抵抗性株が多いことが分かった。同様なことはCFZ並びにAMKにおいても見られ、各々1.56 $\mu$ g/ml, 12.5 $\mu$ g/mlの被検1濃度でのみ有意差を認めた。

これに対して、OFLX, CPFXおよびCSにおいては各選択濃度において*M. intracellulare*の方が*M. avium*におけるよりも耐性株が多く、OFLXでは被検2濃度（3.13並びに25 $\mu$ g/ml）で、CPFX, CSでは被検1濃度（各3.13, 12.5 $\mu$ g/ml）で有意差が見られた。しかし、供試薬剤中INHのみは両菌種間に差を見いだすことはできなかった。

## 考 察

今回の実験において、*M. avium*と*M. intracellulare*の間にはINHを除く供試薬剤において有意な感受性の違いが認められた。すなわち、OFLX, CPFX並びにCSに対しては*M. avium*より*M. intracellulare*が抵抗性であったが、RFP, RFB, KM, SM, EB, CFZおよびAMKに対しては逆に感受性であった。Horsburghら<sup>11)</sup>によれば非AIDS患者由来MACはAIDS患者由来MACよりもKM並びにRFPに対して感受性であり、CS並びにethionamideに対して抵抗性であるという。Guthertzら<sup>12)</sup>は、*M. intracellulare*はSM, RFPおよびEBに対して*M. avium*よりも感受性であり、ethionamideは抵抗性であると報告している。また、浦野ら<sup>13)</sup>も*M. avium*は*M. intracellulare*に比べCSに有意に高い感受性を示すことを報告している。AIDS患者由来MACの大部分（98%）は*M. avium*であり、非AIDS患者よりの

MACの約40%は*M. intracellulare*であるとする報告<sup>12)</sup>とあわせ考えると、これらの成績は、*M. intracellulare*は*M. avium*におけるよりも、少なくともKM, SM, RFPおよびEBに対して感受性であり、逆にCSに対しては抵抗性であるとする今回のわれわれの成績と軌を一にするものであることを示しているといえよう。

最近、DNAプローブテストによって同定された*M. avium*と*M. intracellulare*によるヒトの肺感染症の病像に関する報告<sup>13)</sup>がなされているが、これによると、*M. intracellulare*肺感染症では*M. avium*症患者におけるよりも合併症を伴うものが少なく、予後も良好の傾向がみられたという。これは*M. intracellulare*がRFP, SM, EBなどの主要な抗結核剤に対して*M. avium*におけるよりも感受性が高いということもその一因をなしているかと思われる。

## ま と め

*M. avium*と*M. intracellulare*の間に有意な薬剤感受性の違いがあることが分かった。すなわち、*M. avium*は*M. intracellulare*よりもOFLX, CPFX並びにCSに対してより感受性であり、RFP, RFB, KM, SM, EB, CFZおよびAMKに対してはより抵抗性である。しかしながら、INHにおいては両菌種間に感受性差を見いだせないことが分かった。

## 謝 辞

供試抗菌剤を分与頂いた、第一製薬株式会社、明治製菓株式会社、日本レグリー株式会社、日本チバガイギー株式会社、万有製薬株式会社、フェルミタリア・カルロエルバ株式会社、バイエル薬品株式会社に深謝します。

## 文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：日本における非定型抗酸菌感染症の研究，結核，63：493~499，1988。
- 2) du Moulin, G. C., Sherman, I. H., Hoaglin, D. C. et al. : *Mycobacterium avium* complex, an emerging pathogen in Massachusetts, J Clin Microbiol, 22 : 9-12, 1985.
- 3) Kuze, F., Kurasawa, T., Bando, K. et al. : *In vitro* and *in vivo* susceptibility of atypical mycobacteria to various drugs, Rev Infect Dis, 3 : 885-897, 1981.
- 4) Woodley, C. and Kilburn, J. O. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* strains to a spiro piperidyl rifamycin, Am Rev Res-

- pir Dis, 126 : 586-587, 1982.
- 5) Drakes, T. A., Hindler, J. A., Berlin, O. G. W. et al. : Rapid identification of *Mycobacterium avium* complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome, J Clin Microbiol, 25 : 1442-1445, 1987.
  - 6) Kiehn, T. E. and Edwards, F. F. : Rapid identification using a specific DNA probe of *Mycobacterium avium* complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome, J Clin Microbiol, 25 : 1551-1552, 1987.
  - 7) 斎藤 肇, 富岡治明, 佐藤勝昌他 : Gen-Probe<sup>®</sup> による *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex の鑑別・同定, 結核, 63 : 261~264, 1988.
  - 8) Saito, H., Tomioka, H., Sato, K. et al. : Identification of various serovar strains of *Mycobacterium avium* complex using DNA probes specific for *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*, J Clin Microbiol, 28 : 1694-1697, 1990.
  - 9) Saito, H., Tomioka, H., Sato, K. et al. : Identification and partial characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by using DNA probes, J Clin Microbiol, 27 : 994-997, 1989.
  - 10) Tomioka, H., Saito, H., Sato, K. et al. : Arylsulfatase activity for differentiating *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*, J Clin Microbiol, 28 : 2104-2106, 1990.
  - 11) Horsburgh, C. R. Jr., Cohn, D. L., Roberts, R. B. et al. : *Mycobacterium avium* and *M. intracellulare* isolates from patients with or without acquired immunodeficiency syndrome, Antimicrob Agents Chemother, 30 : 955-957, 1986.
  - 12) Guthertz, L. S., Damsker, B., Bottone, E. J. et al. : *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS, J Infec Dis, 160 : 1037-1041, 1989.
  - 13) 浦野哲哉, 野崎博之, 松本信吾他 : DNA プローブによって同定された *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の病像比較, 結核, 65 : 639~641, 1990.