

原 著

クラリスロマイシンの *in vitro* および *in vivo*
抗マイコバクテリア活性

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4年8月26日

IN VITRO ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF CLARITHROMYCIN AND
ITS THERAPEUTIC EFFICACY AGAINST *MYCOBACTERIUM*
INTRACELLULARE INFECTION INDUCED IN MICE

Haruaki TOMIOKA, Katsumasa SATO and Hajime SAITO*

(Received for publication August 26, 1992)

A new macrolide, clarithromycin (CAM), with increased acid-stability and thus having a markedly improved absorption efficiency from gastrointestinal tract, was evaluated for its *in vitro* antimicrobial activity against various mycobacterial species. CAM had nearly the same level of anti-mycobacterial activity as that of sparfloxacin (SPFX) and slightly higher activity than rifampicin (RFP), except that its anti-*M. tuberculosis* activity was much lower than those of SPFX and RFP. Anti-*M. avium* complex activity of CAM (MIC₉₀ values against *M. avium* and *M. intracellulare* were 12.5 and 6.25 µg/ml, respectively) was in similar level as SPFX and RFP. However, MIC distribution pattern revealed that anti-*M. avium* activity was in the order of SPFX > CAM > RFP, while anti-*M. intracellulare* activities of them were almost the same with each other. Moreover, CAM showed bactericidal action against *M. intracellulare* growing in 7H9 medium.

Furthermore, we investigated the therapeutic efficacy of CAM against *M. intracellulare* infection induced in mice and also determined its combined effect with other antimicrobials including KRM-1648, SPFX and ethambutol (EB). When CAM suspended in 5% gum arabic-saline was given s.c. to mice infected i.v. with *M. intracellulare* (8×10^6 CFU) at 0.2 to 2 mg/mouse/day, once daily six times per week from day 1 for 8 weeks, CAM exhibited a potent therapeutic efficacy, in terms of reduction in the incidence of gross lung lesions and reduction of bacterial loads in the visceral organs (reduction of bacterial CFU by 0.9~3.4 log units in the lung and by 0.4~4.6 log units in the spleen during week 4 to 8, depending on its administration dose).

When mice infected i.v. with *M. intracellulare* (2×10^7 CFU) were given either CAM (1.0 mg/mouse/day) alone, KRM-1648 (0.2 mg/mouse/day) alone, or a combination of both (1.0 mg/0.2 mg), by gavage, in the same protocol as above from day 1 to the end of experiment (weeks 12), both of CAM and KRM-1648 showed a significant therapeutic efficacy, and

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

reduced the incidence of gross lung lesions and decreased bacterial loads in the lungs and spleen. SPFX (0.5 mg) and EB (0.4 mg) failed to show such an action. CAM and KRM-1648 reduced the bacterial CFU in the lungs by 2.1 and 0.9~1.3 log units, respectively, at weeks 4, 8, and 12. The combined use of the two drugs caused an additive potentiation and decreased the bacterial CFU in the lungs by 2.7~3.3 log units. A similar combined effect was also noted for the bacterial loads in the spleen. However, multidrug therapy such as CAM with KRM-1648 in additional combinations with SPFX or EB or both of them failed to achieve more improved therapeutic efficacy as compared to the two drug combination of CAM with KRM-1648.

Key words : Clarithromycin, MIC, Mycobacteria, *M. avium* complex

キーワード : クラリスロマイシン, MIC, マイコバクテリア, *M. avium* complex

緒 言

新マクロライド系抗生物質, クラリスロマイシン (CAM) (大正製薬) は *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌, *Haemophilus*, *Branhamella* などの一部のグラム陰性菌, *Mycoplasma*, *Chlamydia* および各種 L 型菌などに対する幅広い抗菌スペクトラムを有し, エリスロマイシンやジョサマイシンなどの他のマクロライド系抗生物質と比較して, ほぼ同等ないしそれ以上の強い抗菌力を示す¹⁾²⁾。また, CAM はエリスロマイシンの 6 位の水酸基の α -メチル基への変換によりその酸安定性が著しく高められているため, 胃酸に安定であり, 消化管からの吸収性, 肺胞や気道組織への移行性にも優れており, 呼吸器あるいは全身感染に対して優れた治療効果を示すことが報告されている¹⁾。

われわれは, 抗酸菌, なかなくく諸種抗菌剤に対して感受性の低い非結核性抗酸菌に対する有効薬剤の探索を行っているが, 今回は CAM の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性並びに AIDS をはじめとする易感染宿主に好んで発症しその治療が困難である³⁾⁴⁾ *Mycobacterium avium* complex に対する *in vivo* 活性について検討した。

方 法

1) 供試菌: *M. tuberculosis* 25 株, *M. kansasii* 19 株, *M. marinum* 10 株, *M. scrofulaceum* 19 株, *M. avium* 18 株, *M. intracellulare* 31 株, *M. fortuitum* 20 株, *M. chelonae* subsp. *chelonae* 20 株および *M. chelonae* subsp. *abscessus* 15 株を用いた。なお, *M. avium* と *M. intracellulare* は DNA プローブテストを用いて当教室で同定したものである。

2) 供試薬剤: CAM 並びにその対照薬剤としての

KRM-1648 (鐘淵化学工業), スパーフロキサシン (SPFX) (大日本製薬), リファンピシリン (RFP) (第一製薬) およびエタンブトール (EB) (日本レダリー) を用いた。

3) 薬剤感受性試験: 供試各薬剤の 100~0.0125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有 7H11 寒天平板上に 7H9 broth 培養菌 (約 10^6 CFU/ml) の 5 μl をマイクロプランターを用いてスポットし, 37°C (*M. marinum* および *M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C), 遅発育菌は 14 日, 迅速発育菌は 7 日培養後に MIC を判定した⁵⁾。

4) CAM の管内抗菌活性の時間的推移: CAM の 1/4 MIC (0.0625 $\mu\text{g}/\text{ml}$)~2 MIC (0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含む 5 ml の 7H9 培地に *M. intracellulare* N-260 株を接種したものを, 37°C で 14 日間にわたって静置培養し, その培養液につき経時的に 7H11 寒天培地を用いての CFU 計測を行った。

5) マウス: BALB/c 系 5 週齢雌マウス (日本 SLC) を用いた。

6) 感染治療実験: *M. intracellulare* N-260 株の 8.2×10^7 CFU/ml (Table 2, 3) または 2.4×10^8 CFU/ml (Table 4, 5) の 0.1 ml を静脈内接種した BALB/c 系マウスに感染翌日より 1 日 1 回, 週 6 回, 8 週間にわたって, 5% アラビアゴム加生理食塩水に 2, 5, 10 および 20 mg/ml になるように懸濁させた CAM の 0.1 ml を皮下投与, あるいは 2.5% アラビアゴム加 0.2% Tween 80 水 (0.1 ml) に懸濁させた CAM (1.0 mg), KRM (0.2 mg), SPFX (0.5 mg) および EB (0.4 mg) あるいはこれらの 2~4 種併用剤を胃ゾンデを用いて経口投与し, 2~12 週後に屠殺・剖検して, 肺の肉眼病変の有無および程度の観察, 並びに肺および脾よりの還元 CFU の計測を行った。すなわち, ガラスホモジナイザーを用いて調製した被検臓器ホモジネートに 2% NaOH を 1/10 量加え 20 秒間処理後, 直ち

に 0.5 N HCl で中和し、これを蒸留水で 10 倍段階希釈したもの 0.1 ml を 7H11 寒天平板上にひろげ、CO₂ インキュベーター (5% CO₂-95% air, 37°C) 内で 2 週間培養後、集落数の計測を行った。

結 果

1. *In vitro* 抗菌活性

成績は Table 1 に一括示した。これから分かるように、遅育抗酸菌に対する CAM の MIC₅₀ および MIC₉₀ 値は、*M. tuberculosis* でそれぞれ 50 および 50 µg/ml, *M. kansasii* 0.4 および 0.8 µg/ml, *M. marinum* 1.6 および 3.13 µg/ml, *M. scrofulaceum* 1.6 および 3.13 µg/ml, *M. avium* 12.5 および 12.5 µg/ml, *M. intracellulare* 3.13 および 6.25 µg/ml であった。したがって、本剤の遅育抗酸菌に対する抗菌活性は RFP に比べて *M. tuberculosis* および *M. marinum* に対しては著しく劣るものの、その他の菌種に対してはやや弱いかほぼ同等、また SPFX に比べて *M. tuberculosis* に対しては著しく弱いものの、それ以外の菌種に対してはほぼ同等といつてよいようである。

また、図は示さなかったが、*M. avium* に対する MIC 値の分布についてみると、CAM では 3.13~25 µg/ml (ピーク値, 12.5 µg/ml) に分布したのに対して、SPFX では 0.4~25 µg/ml (ピーク値, 0.8 µg/ml), RFP では 0.4~>100 µg/ml (ピーク値, 50 µg/ml) と CAM に比べてかなり幅広い MIC 分布がみられ、*M. avium* に対する *in vitro* 抗菌活性は総じて SPFX > CAM > RFP の順であった。また、*M. intracellulare* に対する MIC 分布については、CAM では 0.4~12.5 µg/ml (ピーク値, 6.25 µg/ml) であったのに対して、SPFX で 0.4~25 µg/ml (ピーク値, 12.5 µg/ml), RFP では 0.2~25 µg/ml (ピーク値, 12.5 µg/ml) とこれら

3 剤でほぼ同様な分布がみられ、これら 3 剤の *M. intracellulare* に対する抗菌活性は総じて同等であった。

また、迅速発育菌に対する CAM の MIC₅₀ および MIC₉₀ は、*M. fortuitum* で各々 12.5 および 25 µg/ml, *M. chelonae* subsp. *chelonae* で 3.13 および 12.5 µg/ml, *M. chelonae* subsp. *abscessus* で 25 および 50 µg/ml であり、*M. fortuitum* に対する活性は RFP よりも強いが、SPFX よりもはるかに劣り、*M. chelonae* subsp. *chelonae* に対する抗菌力はさして強くはないが、RFP および SPFX に比べては強いようであった。また、*M. chelonae* subsp. *abscessus* に対してはいずれの薬剤も弱い抗菌活性しか示さなかった。以上、総じては他の 2 薬剤に比べてほぼ同等な活性を有することが分かった。

2. CAM の管内抗菌活性の時間的推移

CAM の *M. intracellulare* N-260 株の 7H9 培地中での管内増殖に及ぼす作用について検討した。Fig. に示すごとく、1/2~1/4 MIC 濃度 (0.0625~0.125 µg/ml) では静菌作用が、1 MIC (0.25 µg/ml) および 2 MIC (0.5 µg/ml) 濃度の添加では明確な殺菌作用が認められた。

3. CAM の *M. intracellulare* 感染マウスに対する治療効果

Table 2, 3 は、*M. intracellulare* N-260 感染マウスに CAM を皮下投与した場合の治療効果を示したものである。これから分かるように、薬剤非投与対照マウスでは感染 6 週以降に中等度 (2+) ないし軽度 (1+) の肺の肉眼病変が認められたが、肉眼病変の発現は 0.5 mg/マウス/日以上以上の用量の CAM 投与によって完全に阻止され、また 0.2 mg/マウス/日ではその軽減がみられた (Table 2)。また、2 週以降の感染マウスにみら

Table 1 Comparative *in vitro* Antimycobacterial Activity of CAM, RFP and SPFX

Species	Number of strains	MIC (µg/ml)					
		CAM		RFP		SPFX	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i>	19	50	50	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>M. kansasii</i>	19	0.4	0.8	0.2	6.25	0.4	0.4
<i>M. marinum</i>	10	1.6	3.13	0.4	0.4	1.6	3.13
<i>M. scrofulaceum</i>	19	1.6	3.13	0.8	6.25	3.13	12.5
<i>M. avium</i>	18	12.5	12.5	12.5	100	1.6	6.25
<i>M. intracellulare</i>	31	3.13	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>M. fortuitum</i>	20	12.5	25	50	100	0.4	0.4
<i>M. chelonae</i> (<i>chelonae</i>)	20	3.13	12.5	50	100	6.25	25
<i>M. chelonae</i> (<i>abscessus</i>)	15	25	50	100	100	50	50

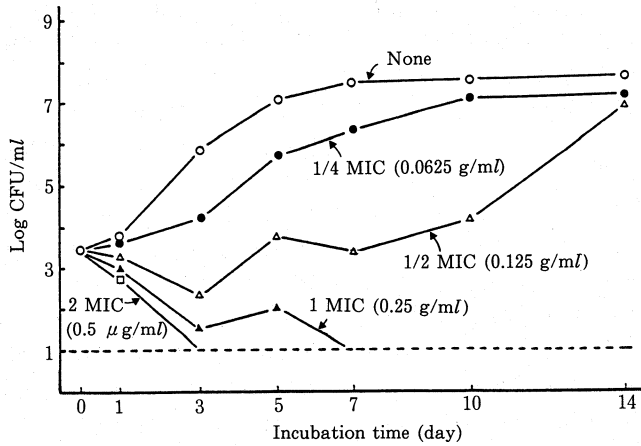


Fig. Antimicrobial Effects of CAM against *M. intracellulare* N-260 Growing in 7H9 Medium

Table 2 Incidence of Gross Pulmonary Lesions in *M. intracellulare*-infected Mice with or without s.c. Administrations of CAM^{a)}

Dose (mg/mouse/day)	Number of mice	Lung lesions ^{b)}											
		Week 2			Week 4			Week 6			Week 8		
		-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	2+
Solute control	5	5	0	0	5	0	0	0	1	4	0	0	5
0.2	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	0	5	0
0.5	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
1.0	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
2.0	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0

a) Mice were infected iv with 8.2×10^6 CFU of the organisms.
 b) -, No lesions; 1+, <20 small nodules; 2+, ≥ 20 small nodules.

Table 3 Changes in the Number of Bacterial CFU in the Visceral Organs during the Course of *M. intracellulare* Infection in Mice with or without s.c. Administrations of CAM^{a)}

Dose (mg/mouse/day)	Number of mice	Log CFU/organ ^{b)}							
		Week 2		Week 4		Week 6		Week 8	
		Lungs	Spleen	Lungs	Spleen	Lungs	Spleen	Lungs	Spleen
Solute control	5	4.25	6.21	5.24	6.72	6.06	6.93	6.48	7.24
0.2	5	3.68	6.01	4.36	6.34	4.99	6.46	5.39	6.90
0.5	5	3.25	5.86	4.05	5.86	3.91	5.87	4.15	6.29
1.0	5	3.05	5.39	2.78	4.81	3.24	4.96	3.79	4.12
2.0	5	3.13	5.10	2.17	4.46	2.68	4.04	3.18	2.78

a) Initial bacterial loads (Log CFU/organ on day 1) were as follows: lungs, 4.35 ± 0.05 ; spleen, 6.12 ± 0.05 . The other details are the same as in Table 2.
 b) S.E.M. ranged from 0.02 to 0.47, with average value of 0.14.

れる脾腫はCAMの投与により用量依存性に軽減され、1.0 mg/マウス/日以上以上の投与ではほとんどそれを認めることはできなかった。

次に、肺および脾内生菌数についてみると (Table 3),

非投与対照マウスではいずれも感染後2~8週にかけて、緩徐ながら定常的に還元CFUの増加、すなわち感染部位での菌の増殖がみられたが、CAMの投与マウスでは投与量に依存した臓器内生菌数の減少がみられた。特に

Table 4 Incidence of Gross Pulmonary Lesions in *M. intracellulare*-infected Mice with or without p.o. Administrations of CAM in Combinations with KRM-1648(KRM), SPFX, or EB^{a)}

Drugs	Dose (mg) ^{b)}	Number of mice	Lung lesions ^{c)}												
			Week 4			Week 8			Week 12						
			-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	2+	3+			
Solute control	-	5	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4			
CAM	1.0	5	5	0	0	5	0	0	2	3	0	0			
KRM	0.2	5	5	0	0	0	3	2	0	1	4	0			
SPFX	0.5	5	5	0	0	0	0	5	0	0	5	0			
EB	0.4	5	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4			
CAM/KRM	1.0/0.2	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	0			
CAM/KRM/SPFX	1.0/0.2/0.5	5	5	0	0	5	0	0	2	3	0	0			
CAM/KRM/EB	1.0/0.2/0.4	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	0			
CAM/KRM/SPFX/EB	1.0/0.2/0.5/0.4	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	0			

a) Mice were infected iv with 2.4×10^7 CFU of the organisms.

b) mg/mouse/day.

c) -, No lesions; 1+, <20 small nodules; 2+, ≥ 20 small nodules.**Table 5** Changes in the Number of Baterial CFU in the Visceral Organs during the Course of *M. intracellulare* Infection in Mice with or without p.o. Administrations of CAM in Combinations with KRM-1648 (KRM), SPFX, or EB

Drugs	Dose (mg) ^{a)}	Number of mice	Log CFU/organ ^{b)}					
			Week 4		Week 8		Week 12	
			Lungs	Spleen	Lungs	Spleen	Lungs	Spleen
Solute control	-	5	5.76	7.54	7.10	8.43	8.16	9.09
CAM	1.0	5	3.69	4.74	4.96	6.47	6.07	7.24
KRM	0.2	5	4.47	7.05	5.89	7.42	7.23	8.34
SPFX	0.5	5	5.62	7.40	7.07	8.37	8.08	9.17
EB	0.4	5	5.39	7.58	7.15	8.32	7.51	9.11
CAM/KRM	1.0/0.2	5	3.07	5.00	4.06	5.81	4.82	6.77
CAM/KRM/SPFX	1.0/0.2/0.5	5	3.14	5.12	4.17	5.70	4.99	6.83
CAM/KRM/EB	1.0/0.2/0.4	5	2.98	5.04	3.36	5.56	5.09	6.20
CAM/KRM/SPFX/EB	1.0/0.2/0.5/0.4	5	2.87	5.07	3.48	5.86	4.73	6.73

a) Initial bacterial loads (Log CFU/organ on day 1) were as follows: lungs, 4.72 ± 0.03 ; spleen, 6.35 ± 0.04 . The other details are the same as in Table 4.

b) mg/mouse/day.

c) S.E.M. ranged from 0.01 to 0.32, with average value of 0.07.

1.0 および 2.0 mg/マウス/日の投与では、肺では感染後 2~4 週にかけて、また脾でも感染後 2~8 週にかけて有意な bacterial elimination が認められた。また感染後 4~8 週までの期間を通じて、例えば、2.0 mg/マウス/日の CAM の投与では、肺で 3.1~3.4 log units, 脾で 2.3~4.6 log units の還元 CFU 値の低下がみられ、また最少用量の 0.2 mg/マウス/日の投与でも、肺で 0.9~1.1 log units と有意な減少が、また、脾でも 0.4~0.5 log units と若干程度の低下が認められた。

4. CAM と他剤との *M. intracellulare* 感染に対する併用治療効果

Table 4, 5 は、マウス実験的 *M. intracellulare* N-260 感染に対する CAM と KRM-1648⁵⁾⁶⁾, SPFX および EB の間の 2~4 剤の併用治療効果をみたものである。その結果、CAM (1.0 mg/マウス/日) および KRM-1648 (0.2 mg/マウス/日) では各単独投与でも有意な治療効果がみられ、感染後 8 および 12 週後での肺の肉眼病変は軽減あるいは完全に抑制され、その程度は CAM において KRM-1648 におけるよりも強かつ

たが、SPFX および EB 単独投与ではともに治療効果はみられなかった (Table 4)。ところで、CAM に KRM-1648, SPFX および EB の 1, 2 および 3 剤を併用投与したところ、肺の肉眼病変はほとんどすべての薬剤の組み合わせの投与によって完全に抑制された (Table 4)。

肺および脾内還元生菌数についてみると (Table 5)、薬剤非投与と対照群では上述 (Table 3) の成績と同様に感染菌の定常的な増殖がみられたが、感染 4~12 週後、肺では CAM 投与で 2.07~2.14 log units, KRM-1648 投与で 0.9~1.3 log units の CFU 値の低下がみられ、また脾では CAM で 1.9~2.8 log units, KRM-1648 で 0.5~1.0 log units の低下がみられたが、SPFX および EB にはこのような有意な治療効果は認められなかった。

ところで、これら薬剤の併用時における、臓器内還元生菌数の推移についてみると、CAM と KRM-1648 との併用によって治療効果の相加的な増強が認められ、両薬剤の併用により、感染 4~12 週で、肺では 2.7~3.3 log units, 脾では 2.3~2.6 log units の CFU 値の低下がみられた (Table 5)。しかし、これら両剤の併用にさらに SPFX あるいは EB, またはその両者を加えても、治療効果がこれ以上に増強される傾向は認められなかった。

考 察

以上の成績から、CAM は一般的に SPFX とほぼ同程度、また RFP よりは多少とも強い *in vitro* 抗マイコバクテリア活性を有するが、抗結核菌作用は弱いものといえよう。CAM は、AIDS 患者における *M. avium* 感染でみられる菌血症に対して極めて有効であることが最近報告されているが⁷⁾、今回のわれわれの成績よりしても本剤が MAC 感染症に対して優れた治療効果を示すであろうことが強く示唆されることである。

CAM の *in vitro* 抗 MAC 活性に関する先人の報告⁷⁻¹⁰⁾ についてみると、その MIC は 0.25~16 $\mu\text{g/ml}$ と検査に用いた培地によって大きく異なっている。Heifets ら⁸⁾ は、CAM の MIC は培地の pH によって著しく左右され、酸性側では微アルカリに比べて約 10 倍高い MIC を示すことを報告している。われわれの用いた 7H11 寒天の pH は 6.6 であるが、Table 1 に示したように *M. avium* (非 AIDS 患者由来) に対する MIC 値は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、この値は、Dautzenberg ら⁷⁾ が得た同種培地 (pH 6.6) での AIDS 患者由来 *M. avium* に対する MIC 値 (4.0 $\mu\text{g/ml}$) あるいは Heifets ら⁸⁾ が 7H12B 培地 (pH 6.8) 中で BACT EC 機器で測定した MIC (2.0~4.0 $\mu\text{g/ml}$) よりも高い値である。こうした差異は、供試菌が AIDS 患者と非 AIDS 患者由来という違いによるものなのか、ある

いはわが国と米国との地域的な違いによるものなのかについては明らかでない。

Rastogi ら¹¹⁾ は CAM は 7H9 培地中での *M. avium* 培養菌に対して殺菌作用を示したと述べているが、今回のわれわれの *M. intracellulare* を用いた検討でも、本剤は 1 MIC (0.25 $\mu\text{g/ml}$) 以上の濃度においては殺菌的に作用することが明らかになった。また、Rastogi ら¹¹⁾ は CAM と他剤との併用によるマクロファージ被貪食 *M. avium* に対する *in vitro* 殺菌活性について検討し、CAM と RFP との間には弱いながら併用治療効果が認められたが、CAM と EB との間には実験によっては余り明確な併用効果はみられなかったとしている。この知見は *M. intracellulare* 感染マウスに対して、CAM と KRM-1648⁵⁾ (新リファマイシン誘導体) との間には併用治療効果がみられたが、EB との間にはみられなかったという今回のわれわれの成績と大略軌を一にするものといえよう。今回の BALB/c 系マウスを用いた実験的 *M. intracellulare* 感染に対して CAM は優れた *in vivo* 治療効果を示すことが明らかになったが、CAM の同様な薬効は beige マウスでの実験的 *M. avium* 感染についても報告されている⁹⁾。AIDS 患者での MAC 感染症の起原菌のほとんどは *M. avium* である¹²⁾ ところから、現在 *M. avium* 感染に対する治療効果について、特に AIDS 患者での全身播種性 *M. avium* 感染症のモデルとなるウサギや SCID マウスを用いての検討を進めている。

結 語

新マクロライド剤であるクラリスロマイシン (CAM) の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗マイコバクテリウム活性について検討し、概略以下のような知見をえた。

- 1) CAM は一般的に、SPFX とほぼ同程度、RFP よりも多少とも強い *in vitro* 抗マイコバクテリウム活性を有したが、抗結核菌作用は弱かった。
- 2) CAM は 1 MIC (0.25 $\mu\text{g/ml}$) 以上の濃度で *M. intracellulare* に殺菌的に作用した。
- 3) CAM は実験的 *M. intracellulare* 感染に対して皮下並びに経口投与によって強い治療効果を示した。
- 4) CAM は、マウス MAC 感染症に対して優れた治療効果を有する新リファマイシン誘導体 (KRM-1648) との併用によりほぼ相加的な *in vivo* 抗 *M. intracellulare* 活性を示した。

謝 辞

供試薬剤を分与頂いた大正製薬株式会社、鐘淵化学工業株式会社、第一製薬株式会社、大日本製薬株式会社ならびに日本レダリー株式会社に深謝します。

文 献

- 1) Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN : Clarithromycin, a unique macrolide. A pharmacokinetics, microbiological, and clinical overview, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992 ; 15 : 39-53.
- 2) 二神幸次郎, 牧野和隆, 藤井俊志, 他 : クラリスロマイシン Clarithromycin, *最新医学.* 1991 ; 46 : 2458-2463.
- 3) Young LS, Inderlied GB, Berlin OG, et al. : Mycobacterial infections in AIDS patients, with an emphasis on the *Mycobacterium avium* complex, *Rev Infect Dis.* 1986 ; 8 : 1024-1033.
- 4) Wolinsky E : Nontuberculous mycobacteria and associated diseases, *Am Rev Respir Dis.* 1979 ; 119 : 107-159.
- 5) Saito H, Tomioka H, Sato K, et al. : *In vitro* antimycobacterial activities of newly synthesized benzoxazinorifamycins, *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 ; 35 : 542-547.
- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K, et al. : Chemotherapeutic efficacy of a newly synthesized benzoxazinorifamycin, KRM-1648, against *Mycobacterium avium* complex infection induced in mice, *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 ; 36 : 387-393.
- 7) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. : Activity of clarithromycin against *M. avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome, *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 144 : 564-569.
- 8) Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Comstock RD : Clarithromycin minimal inhibitory and bactericidal concentrations against *Mycobacterium avium*, *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 148 : 856-858.
- 9) Fernandes PB, Hardy DJ, McDaniel D, et al. : *In vitro* and *in vivo* activities of clarithromycin against *M. avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 ; 33 : 1531-1534.
- 10) Naik S, Ruck R : *In vitro* activities of several new macrolide antibiotics against *M. avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 ; 33 : 1614-1616.
- 11) Rastogi N, Labrousse V : Extracellular and intracellular activities of clarithromycin used alone and in association with ethambutol and rifampin against *Mycobacterium avium* complex, *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 ; 35 : 462-470.
- 12) 斎藤 肇 : 非定型抗酸菌, *化学療法の領域.* 1990 ; 6 : 1675-1685.