

BrothMIC NTM を用いた非結核性抗酸菌の薬剤感受性についての検討

¹河田 典子 ³河原 伸 ¹多田 敦彦 ¹瀧川奈義夫
¹柴山 卓夫 ²宗田 良 ²高橋 清

要旨:〔目的〕非結核性抗酸菌に対する抗結核薬、ニューマクロライド薬、ニューキノロン薬の薬剤感受性について比較検討を行った。〔方法〕未治療患者の喀痰から分離された *M. avium* 31 株, *M. intracellulare* 44 株, *M. kansasii* 17 株を対象に, BrothMIC NTM を用いて SM, EB, KM, INH, RFP, CAM, LVFX, GFLX の 8 薬剤に対する MIC を測定した。〔結果〕RFP, CAM, LVFX, GFLX の 4 薬剤は上記の 3 菌種すべてに対して MIC が低く, ニューキノロン薬では LVFX よりも GFLX のほうが 3 菌種とも MIC が低かった。これに対して INH, EB の MIC は *M. avium*, *M. intracellulare* で高い傾向にあった。〔考察〕RFP, CAM, LVFX, GFLX は優れた *in vitro* 抗菌活性を有する薬剤と考えられ, なかでも CAM は全く耐性化がみられなかった。今後肺 MAC 症の治療において BrothMIC NTM による薬剤感受性試験の結果をもとに有効な薬剤を組み合わせ使用し, 臨床効果との相関についても検討し, 薬剤耐性化の監視を併せて行っていく必要性があると思われる。

キーワード: BrothMIC NTM, 非結核性抗酸菌, 薬剤感受性, MIC (minimum inhibitory concentration)

はじめに

1990 年以降, AIDS 患者において播種性 *M. avium-intracellulare* complex (MAC) 感染症に代表される非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria: NTM) による日和見感染が問題となり, 世界中で有効な治療法の確立に向けて研究が進んでいるが, AIDS 患者のみならず, 近年 NTM による肺感染症の増加傾向が指摘されており¹⁾, 特に基礎疾患のない中年女性の肺 MAC 症など日常臨床の場においても注目を集めている²⁾³⁾。しかしながら, 同じ抗酸菌症でも, 結核感染症が耐性菌を除くと有効な初回治療による完治が望めるようになったのに対し, NTM 症の場合, その大半が既存の抗結核薬に抵抗性であり治療に難渋する例が多いのが現状である。さらに NTM 症の治療を困難にしている背景の一つとして, NTM を対象とする薬剤感受性試験が未だ標準化されていないことが挙げられ, 治療に際して有効な薬剤を選択するのに苦慮せざるをえない状況下で, 日常的に利用で

きる検査法の確立が課題となっている。

今回われわれは, 微量液体希釈法を測定原理とした BrothMIC NTM⁴⁾ を用いて, 結核症, NTM 症の治療歴のない NTM 症患者の喀痰から分離された菌株を対象として, 抗結核薬ならびにニューマクロライド薬, ニューキノロン薬に対する *in vitro* 抗菌活性を検討したので報告する。

材料と方法

(1) 菌株

当院において 2003 年 4 月から 2004 年 10 月までの間に当院外来あるいは入院患者の喀痰より分離された NTM のうち, 結核症ならびに NTM 症の治療歴の全くない患者から分離され, Amplicor PCR により同定された *M. avium* 31 株, *M. intracellulare* 44 株, さらに DDH マイコプラズマ (極東製薬工業, 東京) により同定された *M. kansasii* 17 株を使用した。

(2) 使用薬剤

¹独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター呼吸器科, ²内科, ³河原内科医院

連絡先: 河田典子, 独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター呼吸器科, 〒701-0304 岡山県都窪郡早島町早島 4066 (E-mail: kawatan@s-okayama.hosp.go.jp)

(Received 5 Oct. 2005 / Accepted 1 Dec. 2005)

抗結核薬として streptomycin (SM), ethambutol (EB), kanamycin (KM), isoniazid (INH), rifampicin (RFP) の5剤を, ニューマクロライド薬として clarithromycin (CAM), ニューキノロン薬として levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX) の2剤の計8剤を試験薬剤として用いた。各試験薬剤については2倍希釈系列とし, SM, EB, KMは0.06~128 $\mu\text{g/ml}$ の12段階, INH, RFP, CAM, LVFX, GFLXは0.03~32 $\mu\text{g/ml}$ の11段階希釈とした。

(3) 薬剤感受性試験

Middlebrook 7H9 broth 液体培地を用いた微量液体希釈法による BrothMIC NTM (極東製薬工業) を用いて行った。

BrothMIC NTM: 小川培地で発育した4週間以内の新鮮な菌コロニーを Middlebrook 7H9培地を入れるマイコビーズ (極東製薬工業) に被検菌を接種し, 通常大気 (37 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$) にて培地濁度が McFarland no.1に相当するまで3~5日間培養した。得られた菌液を McFarland no. 0.5濁度に光学的に調整し, 調整した菌液110 μl を11mlの滅菌蒸留水に加え希釈攪拌して接種菌液とし, 薬剤乾燥固着マイクロプレートに100 μl ずつ分注, 接種した。次いでマイクロプレートに蓋をして, 通常大気 (37 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$) にて培養した。培養7日目に肉眼的に有意の菌発育が認められない最小薬剤濃度を, 供試菌に対する発育最小阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) として判定した。

結 果

M. avium, *M. intracellulare*, *M. kansasii*に対する各種薬剤の MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) を Table に, さらに各菌種ごとの累積 MIC 分布を Fig. 1 に示す。

*M. avium*に対するMIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は, RFP, CAM, LVFX, GFLXでそれぞれ0.25/4, 1/2, 4/8, 1/2と低く, 逆にEB, INHでは128/128, 32/32と高かった。累積MIC

分布をみても, RFP, CAM, GFLX, LVFXの順に優れた抗菌活性を認め, EB, INHの抗菌活性は劣っていた。

*M. intracellulare*に対するMIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は, SM, KM, RFP, CAM, LVFX, GFLXでそれぞれ2/8, 4/16, 0.125/0.25, 0.125/0.25, 1/2, 0.5/1と低く, EB, INHでは64/128, 32/32と高かった。累積MIC分布からもRFP, CAM, GFLX, LVFX, SMの順に抗菌活性が優れており, EB, INHでは抗菌活性が劣っているという, *M. avium* とほぼ同様の結果が認められた。

*M. kansasii*に対するMIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は, EB, RFP, CAM, LVFX, GFLXでそれぞれ4/8, 0.25/0.5, 0.25/0.25, 0.5/1, 0.25/0.5と低く, KMでは64/128と高かった。累積MIC分布でも, CAM, RFP, GFLX, LVFXの順に優れた抗菌活性を示しており, *M. avium*, *M. intracellulare*の場合と同様の結果であったが, EB, INHに関しては*M. kansasii*ではこれらの菌よりも良好な抗菌活性が認められた。

Fig. 2に*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*の3菌種を各薬剤別に検討したMIC分布を示す。各薬剤の標準投与量での血中最高濃度 (C_{max} : maximum drug concentration: $\mu\text{g/ml}$) について, 現在までに文献的に報告されている値をもとに推定値として図中に矢印で表示した。今回検討した8薬剤においては, いずれの薬剤においても概ね*M. intracellulare*のほうが, *M. avium*に比べMIC分布が低い傾向がみられた。この傾向は特にCAM, RFPとアミノグリコシド系のSM, KMにおいて顕著であり, これらの薬剤は*M. intracellulare*において, *M. avium*より優れた抗菌活性を示していた。*M. kansasii*では*M. avium*, *M. intracellulare*に比べてKM, SM以外の薬剤はより低いMICを示しており, 良好な感受性が認められた。RFP, LVFX, CAM, GFLXの4剤は3菌種すべてに対してMICが低く, 強力な*in vitro*抗菌活性を有しており, またニューキノロン薬のLVFX, GFLXとの比較では, 3

Table *In vitro* activities of drugs against *M. avium*, *M. intracellulare* and *M. kansasii*

Drugs	<i>M. avium</i> n=31		<i>M. intracellulare</i> n=44		<i>M. kansasii</i> n=17	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
SM	16	32	2	8	8	16
EB	128	128	64	128	4	8
KM	16	64	4	16	64	128
INH	32	32	32	32	4	8
RFP	0.25	4	0.125	0.25	0.25	0.5
CAM	1	2	0.125	0.25	0.25	0.25
LVFX	4	8	1	2	0.5	1
GFLX	1	2	0.5	1	0.25	0.5

*streptomycin (SM), ethambutol (EB), kanamycin (KM), isoniazid (INH), rifampicin (RFP), clarithromycin (CAM), levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX)

(MIC: $\mu\text{g/ml}$)

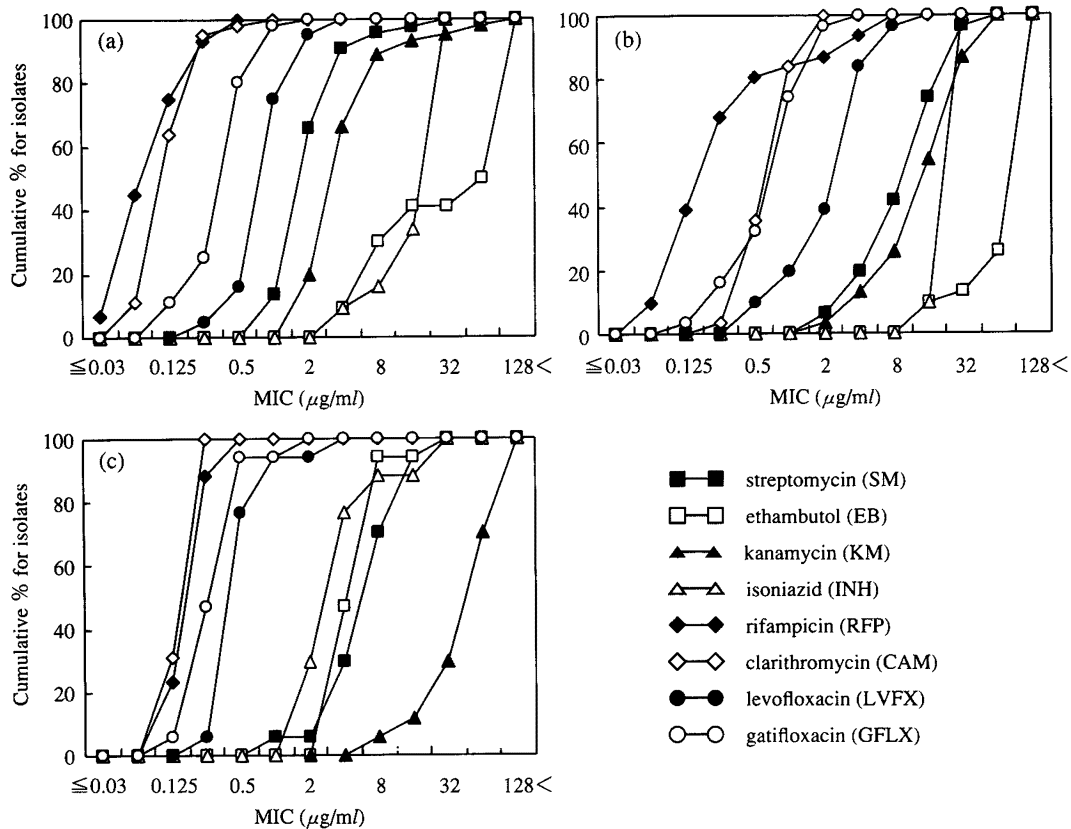


Fig. 1 Cumulative distribution of MICs for clinical isolates of slowly growing nontuberculous mycobacteria (n=92). The isolates of slowly growing nontuberculous mycobacteria include (a) *M. avium* (n=31), (b) *M. intracellulare* (n=44), (c) *M. kansasii* (n=17).

菌種とも GFLX のほうが LVFX に比べて MIC が低く、より優れた抗菌活性を示していた。

C_{max} と MIC の関係を見ると、SM は *M. avium* で 97%、*M. intracellulare* で 100%、*M. kansasii* で 100% の菌株が C_{max} 以下の MIC を示し、同じアミノグリコシド系薬剤である KM でも、*M. avium* で 87%、*M. intracellulare* で 98% の菌株が C_{max} 以下の MIC であったのに対し、*M. kansasii* では 29% であった。EB は 3 菌種とも C_{max} 以下の MIC を示す菌株は見られなかった。INH は、 C_{max} 以下の MIC を示した菌株は *M. kansasii* で 88% であったが、*M. avium* では 0%、また *M. intracellulare* でも 15% の菌株しか認められなかった。RFP は 3 菌種ともすべての菌株で C_{max} 以下の MIC が認められ、また CAM も *M. avium* で 84% の菌株の MIC が C_{max} 以下であり、*M. intracellulare*、*M. kansasii* ではすべての菌株の MIC が C_{max} 以下であった。ニューキノロン薬を見ると、LVFX が C_{max} 以下の MIC を示した菌株が *M. avium* で 16%、*M. intracellulare* で 75%、*M. kansasii* で 94% だったのに対し、GFLX では *M. avium* でも 74%、*M. intracellulare* で 98%、*M. kansasii* で 94% の菌株の MIC が C_{max} 以下であった。

考 察

NTM 症に対する標準的治療法が未だ確立していない理由として、第一に臨床用量で完全な殺菌的効果を有する薬剤がないことが挙げられるが、さらに大きな問題として、結核と異なり *in vitro* の標準薬剤感受性試験が確立されていないばかりでなく、必ずしも試験結果と臨床効果との相関がはっきりしていないということがある。NTM の薬剤感受性試験をめぐることは、従来の結核菌に準じた固形培地での有用性は否定されており、現在 7H 系の寒天培地や液体培地を用いた検討が行われているが⁵⁾⁶⁾、まだ幅広く日常検査の場で臨床応用できる段階には至っていない。また NTM そのものが異なる数多くの菌種から成る菌群であるため、菌の発育速度、発育形態の差によりすべての菌種に対して同一試験条件下での判定を行うのは困難で、菌種に応じた試験条件を設定する必要がある。今回使用した BrothMIC NTM は Broth 液体培地を用いてわが国で開発された薬剤感受性試験であり、検査精度に関してはこの度対象とした *M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii* の 3 菌種では、施行した試験条件下で 95% 前後の再現性が報告されており、また互換

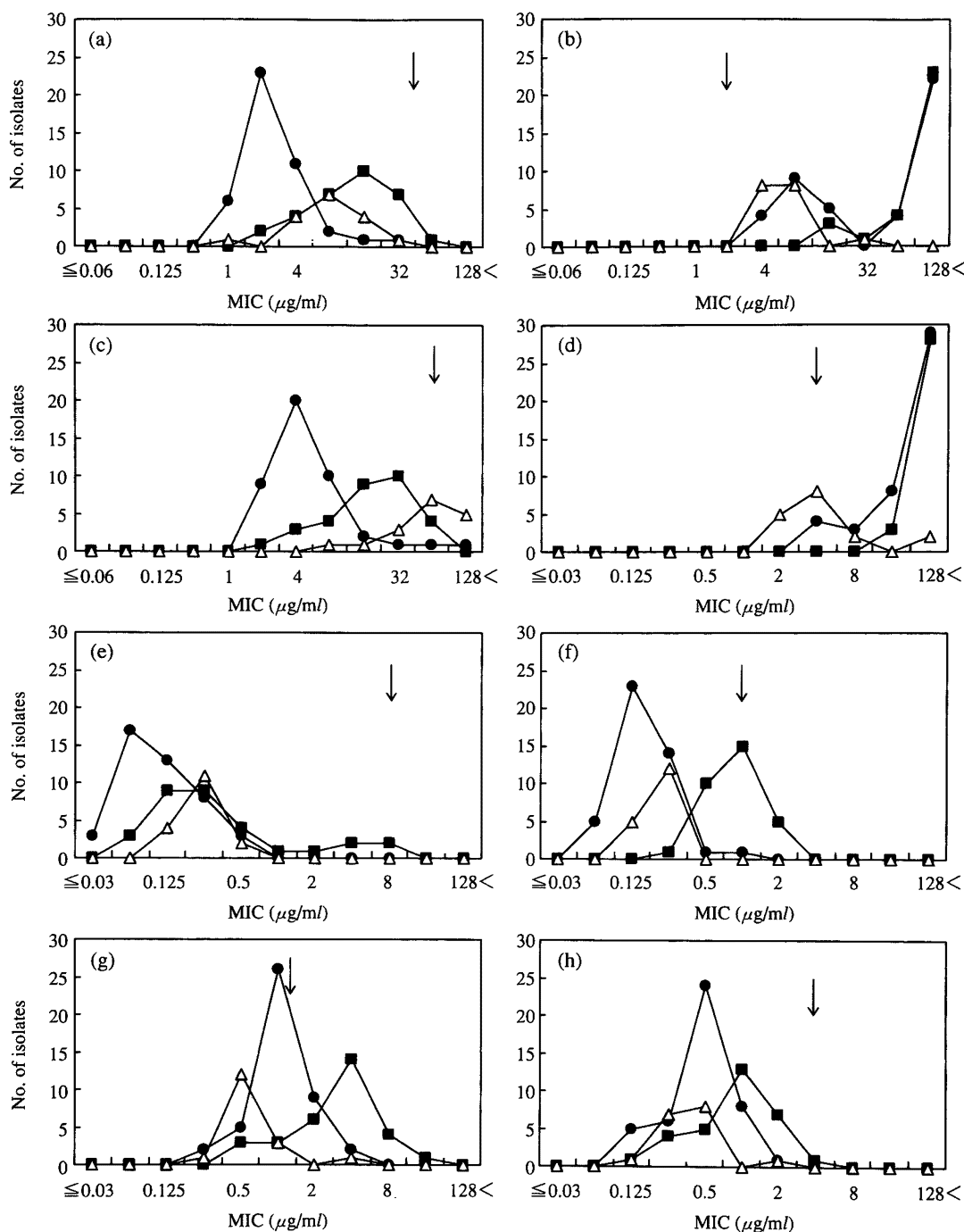


Fig. 2 Distribution of MICs in comparison with the C_{max} . MICs of SM (a), EB (b), KM (c), INH (d), RFP (e), CAM (f), LVFX (g), GFLX (h) are shown. Arrows indicate the known C_{max} of each drug after administration of standard dosage.
 ■—■ *M. avium* ●—● *M. intracellulare* △—△ *M. kansasii*

性も十分あるとされている。今回われわれは BrothMIC NTMを用いて、NTM症の大多数を占める上記の3菌種の臨床分離株のうち、全く抗結核薬の投与歴がなく、ニューキノロン薬、ニューマクロライド薬での長期治療歴もない菌株を対象に、これらの薬剤の治療適応を推察すべく *in vitro* 抗菌活性の比較検討を行った。

今回の検討では、3菌種ともRFP, LVFX, CAM, GFLXの4薬剤のMIC値が低く、*in vitro*で優れた抗菌活性が認められた。特にCAMは*M. avium*の5株が2 μg/mlのMIC値を示した以外、すべての菌株で1 μg/ml以下のMIC値を示しており高い抗菌活性を有する薬剤と考えられた。CAMはMAC感染症における治療の中心的な

薬剤であり、AIDS患者の播種性MAC症の治療においてCAMの有効性が確認されたのに続いて⁷⁾、肺MAC感染症でもCAMを含む多剤併用療法により高率に菌の陰性化が認められ⁸⁾、さらにCAM単独使用に比しEB、RBT (rifabutin) など他剤との併用療法のほうがCAMに対する耐性化を阻止できるという結果が示されている⁹⁾。肺MAC感染症の治療に関して1997年にATSが発表した指針でも、CAMを主薬剤としてEBおよびRBT (もしくはRFP) の3剤の併用療法を行い、病巣進展例ではSMの追加併用を推奨している¹⁰⁾。CAMのMIC値は治療効果に大きな影響を及ぼすと考えられ、実際に再発例、治療失敗例ではCAMが耐性化していることが判明している¹¹⁾。今回の検討で薬剤投与歴のない患者では全例CAMのMIC値が低く耐性化は全く認められず、既治療群において度々みられるCAMの耐性化の問題を考慮すると、今後MAC症の初回治療においてCAMの耐性化を防止する治療方式の徹底が不可欠と考えられた。

LVFX, GFLXはニューキノロン薬の中でも結核菌に最も活性のある薬剤であり、主に耐性結核菌に対する有効な薬剤として使用されている¹²⁾¹³⁾。既存の抗結核薬に抵抗性という点ではNTMも同様であり、有効な薬剤に限られる中、これらのニューキノロン薬がどれくらいの抗菌活性を有しているかは今後の治療薬の選択の上で重要な問題である。今回の検討でLVFX, GFLXともCAMには劣るものの*in vitro*では優れた抗菌活性を有していることが認められ、特にGFLXはLVFXと比較して3菌種ともにより高い抗菌活性を示していた。ニューキノロン薬は肺組織への移行も良好で、治療効果も期待できると考えられるが¹⁴⁾、結核症治療でみられた耐性化やニューキノロン薬間の交差耐性の問題があり¹⁵⁾、NTM感染症で使用する際にもこうした点の検討が必要であると考えられる。

*M. kansasii*においては、RFPをはじめ既存の抗結核薬の*in vitro*抗菌活性が比較的良好であり、結核治療に準じた従来からの治療方式の有効性を示唆するものであったが、逆にMACではINH, EBのMIC値が高く、 C_{max} 以下のMIC値を示す菌株はほとんどみられなかった。ただEBに関しては単独では有効性に問題があると考えられるが、EBの作用発現機序として抗酸菌の細胞壁構成を阻害することにより静菌的に働くことが認められており¹⁶⁾¹⁷⁾、MACの細胞壁が脂肪親和性で薬物透過性に抵抗性を示すことから¹⁸⁾¹⁹⁾、EBの併用により他剤の細胞壁透過性が増して相乗効果をもたらす可能性があると思われる。

今後BrothMIC NTMによる薬剤感受性試験を臨床の場で応用していくためには解決すべき課題がいくつかあり、なかでも得られたMIC値と臨床効果との相関性は

最も重要な課題である。抗菌薬の臨床効果はその*in vitro*抗菌活性のみに依拠するのではなく、薬物の体内動態やマクロファージ移行性、薬剤相互作用、また宿主側の免疫反応など様々な要素が関与しており、*in vivo*での効果の判定が必要とされる。Heifetsは C_{max} をもとにMACの薬剤感受性に関する提言を行っているが³⁾、抗酸菌に対する抗菌活性のパラメーターに関する研究は未だ不十分であり、あくまで推論に基づいたものである。さらにINH, RFP, EBなど既存の抗結核薬ではAUC (Area under the curve), Time above MICなど薬物動態の分析データの蓄積も不足している。今回われわれも各薬剤の C_{max} を共通の参考値としてMIC値との比較で提示したが、抗菌活性の解明に向け基礎的な研究成果が待たれるところである。また抗酸菌感染症の治療では多剤併用療法が採られるため、単剤での有効性の確認は困難であり、複数の薬剤の組み合わせによる有効性の検証が必要となる。既に抗酸菌では個々には耐性を示す薬剤も複数の薬剤と併用することで抗菌活性が上昇することが知られており²⁰⁾、MIC値の結果をそのまま直接的に臨床効果に結びつけることはできないと思われる。

以上のように今回*in vitro*で得られた結果は直ちに臨床応用されるべきものではなく、実際の使用薬剤での治療経過と薬剤感受性試験の結果との相関について症例数を重ねて検討し、BrothMIC NTMによる薬剤感受性試験が臨床応用可能か否かを検証していかなければならない。そのためには、今回は未治療者群の分離菌株で薬剤感受性の検討を行ったが、今後は既治療者群からの分離菌株を用いて治療による*in vitro*抗菌活性の推移と臨床効果、すなわち排菌量の変化や画像の改善度との相関についても分析していく必要があり、また未治療者群において*in vitro*で有効と考えられる薬剤を組み合わせで使用し、経時的にMIC値を測定しながら薬剤の耐性化の監視ならびに治療薬の効果を慎重に検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Eng J Med. 1989; 321: 863-868.
- 2) 鈴木克洋: 結核の発症・進展に関する一考察—*M. avium* complex感染症との対比から—。結核. 1995; 70: 659-663.
- 3) Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere Syndrome. Chest. 1992; 101: 1605-1609.
- 4) 山根誠久, 翁長小百合, 齊藤 宏, 他: Middlebrook 合成培地での抗酸菌薬剤感受性試験 (第4報): Nontuber-

- culous Mycobacteriaを試験対象とする微量液体希釈法, BrothMIC NTMの開発評価. 臨床病理. 2002; 50: 381-391.
- 5) Heifets L: Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 1759-1767.
 - 6) Wallace RJ, Nash DR, Steele LC, et al.: Susceptibility testing of slowly growing mycobacteria by a microdilution MIC method with 7H9 Broth. J Clin Microbiology. 1986; 24: 976-981.
 - 7) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al.: Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS patient: a controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 564-569.
 - 8) Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1766-1772.
 - 9) Heifets LB: Clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex infections. Tubercle and Lung Disease. 1996; 77: 19-26.
 - 10) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
 - 11) Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE, et al.: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1335-1341.
 - 12) 河原 伸, 多田敦彦, 永礼 旬: 諸種抗酸菌に対する ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin の *in vitro* 抗菌活性の比較. 結核. 2001; 76: 357-362.
 - 13) Tomioka H, Sato K, Shimizu T, et al.: Anti-mycobacterium tuberculous activities of new fluoroquinolones in combination with other antituberculous drugs. Journal of Infection. 2002; 44: 160-165.
 - 14) Alangaden GJ, Lerner SA: The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial disease. Clin Infect Dis. 1997; 25: 1213-1221.
 - 15) Berning SE: The role of fluoroquinolone in tuberculosis today. Drugs. 2001; 61: 9-18.
 - 16) Takayama K, Kilburn JO: Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1493-1499.
 - 17) Belanger AE, Besra GS, Ford M, et al.: The *embAB* genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. Proc Natl Acad Sci. 1996; 93: 11919-11924.
 - 18) David HL: Basis for lack of drug susceptibility of atypical mycobacteria. Rev Infect Dis. 1981; 3: 878-884.
 - 19) Rastogi N, Frenhel C, Ryter A, et al.: Multiple drug resistance in *Mycobacterium avium*: is the wall architecture responsible for the exclusion of antimicrobial agents? Antimicrob Agents Chemother. 1981; 20: 666-677.
 - 20) 久世文幸, 桜井信男, 荻野文章, 他: *Mycobacterium avium-intracellulare* に対する抗結核薬併用効果の小川培地による検討. 結核. 1986; 61: 341-349.

Original Article

ANTIMYCOBACTERIAL SUSCEPTIBILITY AGAINST NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA USING BROTHMIC NTM

¹Noriko KAWATA, ³Shin KAWAHARA, ¹Atsuhiko TADA, ¹Nagio TAKIGAWA, ¹Takuo SHIBAYAMA, ²Ryo SODA, and ²Kiyoshi TAKAHASHI

Abstract [Purpose] Recently the incidence of pulmonary nontuberculous mycobacteria infection has increased among patients not only implicated with AIDS, but also without predisposing conditions. However, an effective antimicrobial therapy for the disease has not been established yet, because of the absence of highly active therapeutic drugs. We compared the *in vitro* antimicrobial activities of five antituberculous drugs, clarithromycin and fluoroquinolones against 92 clinical isolates belonging to three species of slowly growing nontuberculous mycobacteria.

[Material and Methods] *M. avium* (31 strains), *M. intracellulare* (44 strains), and *M. kansasii* (17 strains), all of which were isolated from sputum specimens of previously untreated patients with pulmonary nontuberculous mycobacteria infection, were used. The eight agents tested were streptomycin, ethambutol, kanamycin, isoniazid, rifampicin, clarithromycin, levofloxacin and gatifloxacin. The drug susceptibility of these strains in terms of MIC (minimum inhibitory concentration) was determined by BrothMIC NTM.

[Results] The MICs of rifampicin, clarithromycin, levofloxacin and gatifloxacin for all three species were low and gatifloxacin was more active than levofloxacin between two fluoroquinolones. Regarding clarithromycin, 100% of the strains were susceptible to 2 micrograms/ml or less and none of the strains were resistant on this level. In contrast, the MICs of ethambutol and isoniazid for *M. avium* and *M. intracellulare*

were high and less active *in vitro* than the other antimicrobial agents.

[Conclusion] These MIC studies suggest that rifampicin, clarithromycin, levofloxacin, and gatifloxacin have excellent *in vitro* antimicrobial activities against *M. avium*, *M. intracellulare* and *M. kansasii* and especially clarithromycin may be very useful as a drug therapy for previously untreated patients. In the treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterium infection, further studies are needed to evaluate the clinical effects of these drugs and to observe the drug resistance, on the basis of the results of the drug susceptibility test by BrothMIC NTM.

Key words: BrothMIC NTM, Nontuberculous mycobacteria, Antimycobacterial susceptibility, Minimum inhibitory concentration (MIC)

¹Department of Pulmonary Medicine, ⁴Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Minami-Okayama Medical Center, ²Kawahara Internal Medicine

Correspondence to: Noriko Kawata, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Minami-Okayama Medical Center, 4066, Hayashima, Hayashima-cho, Okayama 701-0304 Japan. (E-mail: kawatan@s-okayama.hosp.go.jp)