

原 著

非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性

III. *Mycobacterium intracellulare* に対する抗結核剤の併用効果について

久 世 文 幸・武 田 貞 夫・前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

受付 昭和52年1月24日

SENSITIVITIES OF ATYPICAL MYCOBACTERIA TO VARIOUS DRUGS

III. Sensitivities of *M. intracellulare* to Antituberculous Drugs in Triple Combinations

Fumiyuki KUZE*, Sadao TAKEDA and Nobuo MAEKAWA

(Received for publication January 24, 1977)

The sensitivities of 20 disease associated strains of *Mycobacterium intracellulare* were tested *in vitro* using Tween Albumin liquid medium to various triple-drug combinations. The triple-drug regimens tested were SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB, KM·TH·CS, RFP·EB·INH, RFP·INH·CS, KM·EB·RFP and VM·RFP·TH, all of which were considered as potentially usable in the treatment of Atypical Mycobacterial Diseases.

The ratio of combination in these triple-drug regimens in this study was uniformly 1 : 1 : 1 in microgram. Hundred micrograms per milliliter of each drug was included in the first test tube, which was then successively doubly diluted until the 19th tube. The twentieth tube was used as a control. As the same time, single drug regimens were tested for the comparisons.

As a whole, all these triple-drug combinations showed more or less advantages upon the single drug regimens. Even the combination of SM·PAS·INH was not exceptional, though these three drugs usually show unfavorable effects in the separate use.

Though the combined effects in these triple-drug regimens vary rather equivocally in each strain, the combination of KM·INH·EB showed considerably better results than others.

Four combinations including RFP were more potent than others in their inhibitory effects. As the difference in the inhibitory effect between RFP alone and the combined regimen was rather small, the advantages of combining the drugs with RFP were further to be studied.

序 論

私どもは先に、非定型抗酸菌(以下 AM と略す)の各種抗結核薬および数種の抗菌剤に対する試験管内での感受性¹⁾²⁾について報告したが、抗結核薬を対象としたとき、*Mycobacterium kansasii*を除いて他のⅡ群菌(*M. scro-*

fulaceum)、Ⅲ群菌(*M. intracellulare*)等は *M. tuberculosis* の感受性と比較すると、ほとんどの菌株がはるかにおとる感受性を示し、ごく緩やかな判定基準で、Cycloserine(CS), Ethambutol(EB), Rifampicin(RFP)の3薬剤が比較的效果があるかも知れないことを示唆するに止まつた。

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

ひるがえつて非定型抗酸菌症の治療の現状をみると、上述の結果より推測されるごとく、*M. kansasii* 症以外の非定型抗酸菌症に対しては有効な治療術式がまだ確立されておらず、実際の臨床で患者の治療に苦慮しなければならない実状である。現在までの抗結核薬に対する試験管内の感受性の報告および臨床での治療効果の報告をみると、抗結核薬使用の意義そのものにも検討すべき余地があるように思われる。

以上の観点より、通常肺結核に対して用いられる3者併用術式のうち実際臨床で使用される可能性の大きいと思われる数種の3者併用術式の試験管内阻止効果について検討した。前回は報告した単剤使用時の阻止力と比較検討し、*M. intracellulare* 症に対する抗結核薬併用治療の意義をいくらかでも明らかにしたいと考えた訳である。

I. 実験材料ならびに方法

1) 使用菌株

M. intracellulare 症患者³⁾より分離した *M. intracellulare* 20株を使用に供した。菌株はいずれもできるだけ治療初期の分離株を用いたが、分離前すでに数種の抗結核薬を使用されている患者も含まれている。菌株は発育日数、コロニー性状、コロニー着色、光発色性、ナイアシンテスト、カタラーゼ半定量法、Tween 80 水解反応、硝酸塩還元酵素反応、arylsulfatase 反応、amidase 反応、平板培地におけるコロニー形態等より私どもが簡易同定したものである。

2) 実験方法

1%小川培地に3週間37°Cで培養した菌をDubos Tween Albumin 液体培地に移し、2代継代した1週間培養菌液を用い、肉眼的な比濁(硫酸バリウム溶液を対照とする)で約1.0 mg/mlの菌液を作成し、その10倍希釈液0.1 ml(約0.01 mg)を接種した。感受性判定培地としては同様にDubos Tween Albumin 液体培地を用い、判定は37°C 2週間培養後に行なつた。いずれも肉眼的に菌の発育が完全に阻止されている濃度を最少発育阻止濃度(MIC)とした。

抗結核薬としては、Streptomycin(SM), Para-aminosalicylic acid(PAS), Isonicotinic acid hydrazid(INH), Kanamycin(KM), Ethionamide(TH), CS, EB, RFP および Viomycin(VM)の9種類を対象とし、おのおのの単剤効果に加えて、SM・PAS・INH, SM・INH・EB, KM・INH・EB, KM・TH・CS, RFP・EB・INH, RFP・INH・CS, KM・EB・RFP, VM・TH・RFPの計8種類の3者併用術式の効果を検討した。単剤、併用ともに各薬剤の初管濃度は100 µg/mlである。したがって併用術式における阻止効果の検討でも、含まれる3薬剤の混合比は重量比で1:1:1である。いずれの術式も倍数希釈

系列を19管作成し、第20管は薬剤を含まない対照培地とした。培地量はいずれも2.0 mlである。なお比較検討のため *M. tuberculosis* の感受性菌4株を用い、上と同様の手技で、単剤および併用術式の阻止効果を検討した。

II. 実験成績

表1に全菌株の各薬剤の単剤および8種類の併用術式における阻止効果をMIC(µg/ml)で示した。表中の数字は、各薬剤ならびに各併用術式ごとに、上段に示したMICで阻止された菌株数を示しているが、併用術式においては、その併用術式に含まれる3剤とも上段に示す濃度を含有しているので、その該当濃度の3剤含有培地で発育を阻止された菌株数を示している訳である。また表中に示した三角印は比較対照のため検討した *M. tuberculosis* 4株の成績である。

各薬剤単剤および各併用術式について、95%以上の菌株が示すMICの範囲を概観すると、単剤薬剤では、SM 6.25~50 µg/ml, PAS >100 µg/ml, INH 12.5~50 µg/ml, KM 3.13~25 µg/ml, TH >12.5 µg/ml, CS 12.5~25 µg/ml, EB >12.5 µg/ml, RFP 0.39~12.5 µg/ml, VM >25 µg/ml でわずかにRFPのみが比較的低いMIC値を示し、全菌株の約35%が0.78 µg/ml以下で阻止されている。これらの成績を *M. tuberculosis* の感受性と比較してみると、*M. intracellulare* においてはわずかにCSに対してのみ *M. tuberculosis* と近い感受性を示しているのみで、他の薬剤に対してはいずれも *M. tuberculosis* と比較するとはなはだしい懸隔がある。

同様に併用術式で95%以上の菌株が示すMICの範囲はそれぞれ、SM・PAS・INH 0.78~6.25 µg/ml, SM・INH・EB 0.78~6.25 µg/ml, KM・INH・EB 0.39~3.13 µg/ml, KM・TH・CS 1.56~6.25 µg/ml, RFP・EB・INH 0.39~1.56 µg/ml, RFP・INH・CS 0.39~1.56 µg/ml, RFP・EB・KM 0.2~1.56 µg/ml, RFP・TH・VM 0.2~3.13 µg/ml であり、全体として阻止効果の点でみると、今回検討した3者併用術式の中では、RFPを含む術式である、RFP・EB・INH, RFP・INH・CS, RFP・EB・KM および RFP・TH・VM がRFPを含まない他の術式、すなわち SM・PAS・INH, SM・INH・EB, KM・INH・EB および KM・TH・CS と比較するとやや有利のように思われた。再びこれらの成績を *M. tuberculosis* の成績と比較するとその差異は明らかであり、*M. tuberculosis* に対するINHまたはRFPを含む3者併用術式の優秀性は *in vitro* においても改めて再確認された。

個々の菌株ごとに、単剤薬剤使用時と併用使用時の阻止力の比較を示したのが図1から図5である。図中の横線は菌の発育を阻止した試験管数を示し、右端には、単

Table 1. Sensitivities of *M. intracellulare* to Various Triple-drug Combinations
(20 disease-associated strains in Japan)

Inoculum: 0.01 mg

Drugs and combinations of drugs	MIC $\mu\text{g/ml}$													
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
SM		△		△△		△			1	3	3	5	4	4
PAS		△				△	△△							20
INH	△△△△									1	3	2	11	3
KM	△				△△	△ 1			4	2	5	4	1	3
TH						△	△	△	△ 1	2	3	2	1	11
CS									△ 1	△△△ 2	6	10		1
EB			△			△△	△		3	1	4	5		7
RFP	△△		△ 1	△	1	2	3	3	4	1	4	1		
VM	△					△	△△				4	4		12
SM·PAS·INH	△△△△						4	6		8	1			1
SM·INH·EB	△△△△					1	4	2	4	8		1		
KM·INH·EB	△△△△				1	3	5	6	3	2				
KM·TH·CS	△		△△	△			4	4	5	7				
RFP·EB·INH	△△△△			3		5	8	4						
RFP·CS·INH	△△△△		1	1	2	1	7	7	1					
RFP·KM·EB	△△△	△	1	2	4		8	4	1					
RFP·VM·TH	△△△	△ 1	1	1	3	2	4	8						

Dubos Tween albumin medium
△: *M. tuberculosis*

独薬剤の場合はその MIC($\mu\text{g/ml}$) を、併用術式では菌の発育を阻止した最後の試験管に含有される薬剤濃度(3剤とも同一濃度)を付記してある。3剤併用術式については、含まれる3つの薬剤の単独使用時の MICでもつとも低い値よりも上記の濃度がより低い値(すなわち併用効果がある可能性のある併用術式)を示した併用術式を実線で示し、点線は後述の判定基準で併用効果のありそうにない術式を表している。この場合併用効果の相対的な判定には、希釈系列からみて、2管以上発育阻止力の差異があるものを仮に併用効果ありと判定している。

以上のごとき仮の判定基準で、3剤併用術式の併用効果の有無をみると、SM·PAS·INHでは20株中14株(70%)、SM·INH·EBでは20株中15株(75%)、KM·INH·EBでは20株中17株(85%)、KM·TH·CSでは20株中

10株(50%)、RFP·EB·INHでは20株中13株(65%)、RFP·INH·CSでは20株中10株(50%)、RFP·KM·EBでは20株中11株(55%)、VM·RFP·THでは20株中9株(45%)にそれぞれ併用効果が認められることになる。発育阻止力の絶対値を考慮の外にみると、KM·EB·INHとか SM·INH·EBは3剤を同時に併用する意味は大きいように思われる。しかしながら発育阻止力そのものではRFPを含む4種類の併用術式の方がわずかながら強いようである。

図6には表1に示した成績を、各薬剤濃度で感受性を示す菌株数の総検査菌株数に対する累積%で示したが、この図からも単独剤使用よりは3剤併用の方が有利であること、3剤併用術式としては、RFPを含む4つの併用術式に加えてKM·INH·EB併用が、他の併用術式よりわずかながら優れていることが認められる。しかしな

Fig. 1. The *in Vitro* Effects of Various Triple-drugs (I)

No. of strains	No. 8	No. 19	No. 22	No. 47
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125
SM	— 25	— 6.25	— 25	— 6.25
PAS	>100	>100	>100	>100
INH	— 25	— 50	>100	— 6.25
KM	— 12.5	— 0.39	— 12.5	— 12.5
TH	— 100	— 100	— 100	— 6.25
CS	— 25	— 25	— 25	— 12.5
EB	— 25	— 100	>100	— 12.5
RFP	— 3.13	— 0.19	— 0.78	— 3.13
VM	— 100	— 100	>100	>100
SM·PAS·INH	— 6.25 6.25	— 6.25	— 0.78
SM·INH·EB	— 6.25 6.25	— 6.25	— 1.56
KM·INH·EB 6.25 0.78	— 3.13	— 0.78
KM·TH·CS 6.25 0.78 6.25	— 1.56
RFP·EB·INH 1.56 0.39 1.56	— 0.78
RFP·INH·CS 1.56	— 0.05 0.78 1.56
KM·EB·RFP 1.56 0.10	— 0.10	— 0.78
VM·RFP·TH 1.56	— 0.03	— 0.10 1.56

Dotted lines denote non-effective triple combinations.

Fig. 2. The *in Vitro* Effects of Various Triple-drugs (II)

No. of strains	No. 49	No. 53	No. 57	No. 59
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125
SM	— 50	— 3.13	— 25	— 12.5
PAS	>100	>100	>100	>100
INH	— 12.5	— 100	— 12.5	— 50
KM	— 25	— 3.13	— 6.25	— 25
TH	— 100	>100	— 3.13	— 50
CS	— 12.5	— 25	— 6.25	— 25
EB	— 12.5	— 3.13	— 6.25	— 3.13
RFP	— 0.39	— 0.78	— 0.78	— 6.25
VM	>100	— 12.5	— 25	— 25
SM·PAS·INH	— 1.56 1.56 25 6.25
SM·INH·EB	— 1.56	— 0.78	— 0.78 3.13
KM·INH·EB	— 1.56	— 0.78	— 0.78 1.56
KM·TH·CS 6.25 3.13 1.56	— 0.78
RFP·EB·INH 0.39	— 0.19	— 0.10	— 0.78
RFP·INH·CS 0.19	— 0.19 0.78	— 3.13
KM·EB·RFP 0.78 0.78	— 0.19	— 0.78
VM·RFP·TH 0.19 1.56 0.39	— 0.39

Dotted lines denote non-effective triple combinations.

がら, *M. tuberculosis* においては, いずれの 3 者併用術式でもこの図では最左端から図表外に位置してしまい, 前述したごとく, *M. intracellulare* との感受性の差は極めて大きいものがある。

考 案

M. tuberculosis によつて惹起される結核症に比べると, いわゆる非定型抗酸菌が起炎菌である非定型抗酸菌

Fig. 3. The *in Vitro* Effects of Various Triple-drugs (III)

No. of strains	No. 64	No. 74	No. 77	No. 83
MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125
SM	50	25	100	25
PAS	>100	>100	>100	>100
INH	>100	50	12.5	50
KM	6.25	12.5	12.5	25
TH	>100	>100	6.25	12.5
CS	25	12.5	3.13	25
EB	12.5	>100	12.5	25
RFP	12.5	3.13	1.56	0.39
VM	25	>100	>100	>100
SM·PAS·INH	6.25	6.25	1.56	0.78
SM·INH·EB	3.13	6.25	3.13	0.78
KM·INH·EB	1.56	1.56	1.56	1.56
KM·TH·CS 3.13 6.25 1.56 0.78
RFP·EB·INH	0.78	0.78	0.39	0.10
RFP·INH·CS	1.56	0.78	0.39 0.19
KM·EB·RFP	0.78 1.56 0.78 0.19
VM·RFP·TH	1.56 1.56 0.78 0.19

Dotted lines denote non-effective combinations.

Fig. 4. The *in Vitro* Effects of Various Triple-drugs (IV)

No. of strains	No. 93	No. 107	No. 122	No. 125
MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125
SM	50	6.25	>100	>100
PAS	>100	>100	>100	>100
INH	50	50	50	50
KM	100	3.13	>100	100
TH	100	25	25	12.5
CS	12.5	6.25	12.5	12.5
EB	100	3.13	25	25
RFP	1.56	0.05	12.5	12.5
VM	12.5	12.5	>100	>100
SM·PAS·INH	1.56	0.78	1.56	0.78
SM·INH·EB	0.78	0.39	6.25	6.25
KM·INH·EB	0.39	0.39	6.25	3.13
KM·TH·CS	3.13	0.39	3.13	1.56
RFP·EB·INH	0.39 0.10	0.78	0.78
RFP·INH·CS 1.56 0.10	0.78	1.56
KM·EB·RFP	0.19 0.05	3.13	1.56
VM·RFP·TH 1.56 0.05	1.56	0.78

Dotted lines denote non-effective combinations.

症 (AM 症) は、疾患として確立されてから比較的目的も浅く、病原菌の問題、疫学、病態、治療等すべての面において不明なところが多く残っている。*M. kansasii* 症について、新しい抗結核薬である RFP を含む化学療

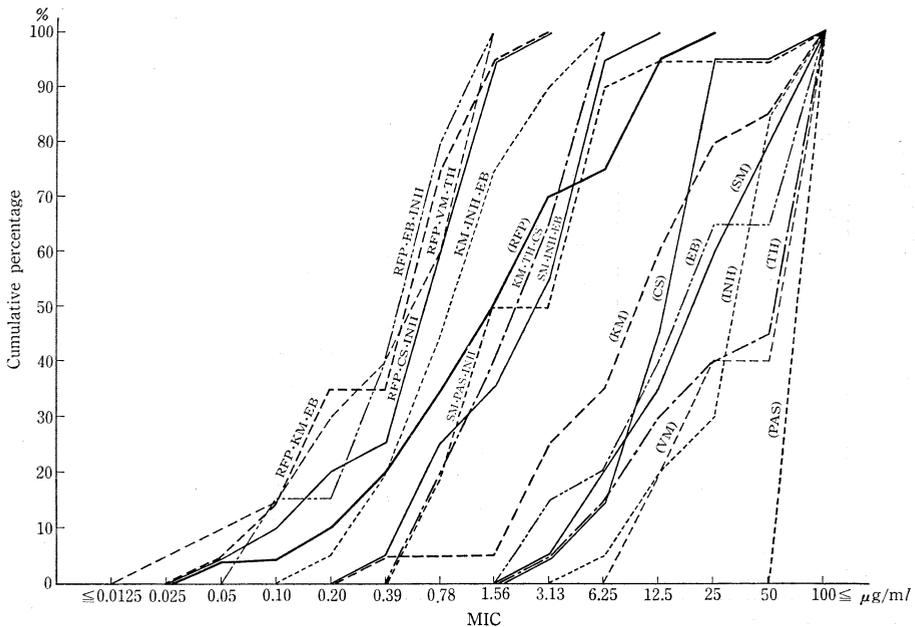
法術式¹⁴⁾⁵⁾が卓効を示すことが判明したことは最近の朗報であるが、*M. kansasii* 症以外の AM 症、ことに本邦において頻度の高い *M. intracellulare* 症についてはいまだ化学療法の術式も確立されていない。現状では

Fig. 5. The *in Vitro* Effects of Various Triple-drugs (V)

No. of strains	No. 130	No. 131	No. 135	No. 139
MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125	100 \longrightarrow 0.0125
SM	12.5	50	>100	12.5
PAS	>100	>100	>100	>100
INH	50	50	25	50
KM	3.13	25	50	3.13
TH	100	>100	12.5	100
CS	25	25	12.5	25
EB	>100	>100	25	>100
RFP	1.56	25	25	0.78
VM	25	>100	>100	12.5
SM·PAS·INH 6.25	12.5	1.56 6.25
SM·INH·EB 6.25 25	3.13 6.25
KM·INH·EB	0.19	0.78	3.13	0.39
KM·TH·CS 3.13	6.25	3.13	0.78
RFP·EB·INH 1.56	1.56	0.78 0.39
RFP·INH·CS 1.56	1.56	0.78 0.78
KM·EB·RFP 0.78	1.56	0.78	0.19
VM·RFP·TH 0.78	0.78	1.56	0.19

Dotted lines denotes non-effective combinations.

Fig. 6. Cumulative Percentage of *M. intracellulare* Inhibited by Various Triple-drug Combinations (20 disease-associated strains in Japan)



適応例には外科療法を実施し、適応外の症例には、*in vitro*での耐性検査の結果をみて、いくらかでも感受性のありそうな薬剤の多剤併用を試みるというのが通常の方考え方である。しかしながら、実際臨床では、

耐性検査上ほとんどの薬剤に中等度もしくは高度耐性を有しているのが常で、私どもが肺結核症を治療するにあたって使用している耐性の基準から考えると、ほとんどの薬剤が臨床無効に近いであろうと判定せざるをえな

い場合が多い。

諸家の報告と私どもの成績¹⁾を合せ検討すると、*M. intracellulare* は *in vitro* では CS に対して *M. tuberculosis* に近い感受性を有しているごとくであるが、臨床効果の面からは否定的な見解が多いように思われる。以上を要するに、単独投与ではほとんどみるべき効果がないと推定される薬剤の組合せによつて、わずかの併用効果でも得たいと期待しているのが現状である。自然の経過で菌陰性化のみられる病型は一応考慮の外において、既往に肺の基礎疾患のある症例とか、病変が進行性のものに対しては、現時点においていづれでも根拠のある併用術式を期待するのは当然であると思われる。

以上の観点から、私どもは *M. intracellulare* 症と診断された 20 症例の発見初期の菌株を用いて、日常使用しうると考えられる 8 種類の 3 者併用術式 (SM・PAS・INH, SM・INH・EB, KM・INH・EB, KM・TH・CS, RFP・EB・INH, RFP・INH・CS, RFP・KM・EB, RFP・TH・VM) の *in vitro* における有効性について、各術式の単独効果との比較、各 3 者併用術式相互間の比較の 2 つの面から検討した。

薬剤の併用効果を *in vitro* で判定するにあつては、その正確な判定を期するために種々の考慮が必要である。Jawetz²⁾ は、*in vitro* における薬剤の Synergism を定義して、「一つの薬剤をもう一つの薬剤に加えることによつて、薬剤作用初期、すなわち 8 時間から 24 時間内の殺菌力が著明に増加すること、また併用した個々の薬剤の濃度を 2 倍にしたときの単独殺菌力よりもより早期に殺菌力を示す」としているが、制菌力のみを指標にした私どもの今回の検討では、厳密な意味での併用効果の有無を判断するには値せず、更に同じ著者²⁾ のいうごとく、Synergism という現象が個々の菌株によつて様相が異なり、一般的な原則がほとんどないとなると、私どもの検討の意義にも疑問をいだかざるをえないが、実際の実験手技上の制約もあり、予備実験的に併用術式の意味を論ずるという立場に限定すれば、一応の評価は許されると思われる。制菌力の検討において私どもが仮に併用効果と定めた基準は、3 者併用術式に含まれる薬剤のうちで最も低い MIC を示す薬剤の制菌力と比較して、該当する 3 者併用術式の制菌力が試験管数にして 2 本以上 (したがつて薬剤濃度は、含まれる最強薬剤の MIC の 1/4 以下) 増強した場合を採用しており、実験誤差自体はかなり防がれていると考えられる。

今回検討した *M. intracellulare* 20 株の成績をみると、単独制菌力の面からは、前回の私どもの成績¹⁾ と大差なく、各菌株ごとのばらつきは大きいものの、全体的にみて RFP が最も低い MIC を示したのが注目された。1%小川培地を用いた耐性検査では、臨床分離株のほとんどが RFP に対しては 10 γ 、50 γ 両濃度とも耐性を

示していることは私どもが日常経験していることであり、卵培地と液体培地との差の問題はさておき、他の薬剤の耐性基準との比較上あるいは考慮を要する問題かも知れない。

3 者併用術式を、RFP を含む術式と、RFP を含まない術式に分けて検討してみると、RFP を含まない術式 (SM・PAS・INH, SM・INH・EB, KM・INH・EB, KM・TH・CS) では、各単独薬剤の制菌力は弱いにもかかわらず、併用すると予想外に制菌力の増強される場合も多く、私どもの基準で併用効果ありと判定された菌株が、KM・INH・EB 併用で 85%、SM・INH・EB で 75% 認められている。これに対して、RFP を含む術式 (RFP・EB・INH, RFP・INH・CS, RFP・EB・KM, RFP・TH・VM) では前述のごとく、すでに RFP 単独の制菌力が比較的強く、他剤を併用しても併用効果の認められる菌株は比較的少数に止まつた。しかしながら RFP を含む術式は RFP を含まない術式と比較すると、わずかではあるがより強い総合制菌力を示している。

M. intracellulare 症に対する化学療法の効果に関しては、現在のところ悲観的な見解が多く、このことは今回の私どもの *M. tuberculosis* との感受性を比較した成績をみても十分うなずけるものがある。すなわち *M. intracellulare* 症に対しては抗結核薬をいかに組合せて併用投与してもそれほど明らかな効果の増強は期待しえないと考えられる。

しかしながら臨床上長期使用に耐えて、かつ少しでも感受性のありそうな薬剤は現在のところ抗結核薬以外に私どもは持ち合せていない。この意味で少しでも強い併用術式の検索というのが私どもの検討の大きな目的であつた訳であるが、今回の実験結果から判明したもう一つの面として、*in vitro* においては、私どもが単独薬剤の検討結果より安易に類推していたよりは、併用効果の発現は複雑な様式を取りうる可能性を示したことにある。

SM・PAS・INH 3 者併用術式を例にとると、その中で、SM は単独で MIC はほとんどの菌株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、PAS は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、INH は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるにもかかわらず、3 剤を同時に使用すると各薬剤濃度 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で大部分の菌株が発育を阻止されている。

併用投与時の阻止力より判定して、いずれの併用術式が有利であるかに関しては、今回の検討では RFP を含む併用術式が該当するようである。また RFP を含まない術式としては、KM・INH・EB が比較的阻止力強い。

今回検討した菌株の中には、分離前すでに抗結核薬に暴露されている菌株が含まれているのは実験結果を考案するのに大きな障害となつている。今後薬剤への暴露前の菌株について検討することが急務である。G. D. Harris³⁾ は、*M. kansasii* 症の治療効果について、初

回治療では、*in vitro* の耐性度にかかわらず、SM・INH・EB 等の術式の性能が RFP を含む術式と大差がないが、再治療では *in vitro* での耐性検査成績は、初回治療時のものと差がないのに、RFP を含まない術式の治療効果が著明に低下していることを指摘している。この成績は一見、*in vitro* での感受性検査の有用性を否定するときのものであるが、一方、菌の既往における薬剤接触の有無の重要性を示唆していると思われる。

今回の私どもの成績から考えると、個々の菌株を別個に取り上げた場合、単独薬剤の制菌力の成績のみから直ちに当該菌株に対する有利な併用術式を推定することは必ずしも容易ではないように思われた。この点に関しては併用術式の種類を増して更に検討の必要がある。実際に治療方法を選択する場合には、できうるならば、菌株ごとに *in vitro* であらかじめ諸種の併用術式の優劣を検討することがより望ましいと思われるが、とりわけ3剤もしくはそれ以上の併用術式の効果を *in vitro* で適確に判断しうる術式を確立するには種々の困難が予想され、今後に多くの課題を残している。

IV. 結 論

M. intracellulare 症患者よりの分離株20株を用いて、8種類の3者併用術式の総合制菌力を単独剤使用時の制菌力と *in vitro* で比較検討し次の結論を得た。

1) 今回検討したいずれの3者併用術式も単独剤使用時よりも阻止力の面で明らかに有利である。しかしながら *M. tuberculosis* と比較したとき、*M. intracellulare* の感受性は併用術式でもはるかに低い。

2) KM・INH・EB, SM・INH・EB, RFP・INH・EB の3併用術式では65%以上の菌株に併用効果が認められた。

3) 3者併用術式相互の総合制菌力の比較では、RFPを含む併用術式が RFP を含まない術式より良好な成績を示した。

本論文の要旨は、第24回日本化学療法学会西日本支部総会、シンポジウム 1) 非定型抗酸菌症の病態と治療、I. 非定型抗酸菌の薬剤感受性、において報告した。

文 献

- 1) 久世文幸他：結核，49：151，1974.
- 2) 久世文幸他：結核，49：189，1974.
- 3) 久世文幸・前川暢夫：日胸，34：11，1975.
- 4) 山本正彦他：結核，47：399，1972.
- 5) Harris, G. D. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 112: 31, 1975.
- 6) 下出久雄：日胸，29：106，1970.
- 7) Jawetz, E.: Amer. Rev. Pharmacol., 8: 151, 1968.