

原 著

非定型抗酸菌に対する主として Cephem 系 抗生物質の試験管内制菌効果について

桜 井 信 男

京都大学結核胸部疾患研究所内科学 1
(主任教授 前川暢夫)

受付 昭和 58 年 1 月 26 日

IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF ATYPICAL MYCOBACTERIA TO CEPHEM AND OTHER ANTIBIOTICS

Nobuo SAKURAI*

(Received for publication January 26, 1983)

The susceptibility of atypical mycobacteria (mainly *Mycobacterium-avium-M. intracellulare* Complex) to Cephem and other antibiotics was studied using Dubos Tween albumin liquid medium.

The atypical mycobacterial strains tested were chosen from 46 strains including 6 *M. kansasii*, 4 *M. scrofulaceum*, 25 *M. avium-M. intracellulare* Complex, and 11 *M. fortuitum* Complex.

Thirteen Cephem antibiotics [Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cefoxitin (CFX), Cefotiam (CTM), Cefsulodin (CFS), Cefmetazole (CMZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefmenoxime (CMX), Latamoxef (LMOX), Cefpiramide (CPM)] and five other antibiotics [Minocycline (MINO), Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIPC), Lincomycin (LCM), Sulbenicillin (SBPC), Fosfomycin (FOM)] were studied.

Among the Cephem antibiotics studied, CER and CMX, which showed about the same MICs as RFP, inhibited well over 90% of the strains of *M. avium-M. intracellulare* tested at the concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$. These two antibiotics were followed by CEZ, which inhibited around 70% of the strains at the same concentration. Among the other antibiotics, MINO demonstrated a moderate *in vitro* activity against *M. avium-M. intracellulare*.

The MICs of these drugs seem to be not satisfactory enough to expect unequivocal effects in future clinical trials, however, it is worthwhile to continue to investigate further for the candidates in the multiple-drug chemotherapies.

序 論

非定型抗酸菌症 (以下 AM 症) の中で *Mycobacterium avium-M. intracellulare* 症は本邦において高頻度に見

られるが、いまだ卓効を示す薬剤がない事から、その治療術式は確立されているとはいいがたい現状である。私どもは既に数回にわたり、非定型抗酸菌 (以下 AM) の試験管内薬剤感受性について Dubos Tween albumin

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

液体培地を用いた成績^{1)~6)}を報告した。薬剤としては、抗結核薬^{1) 3) 4)} 一般抗生物質^{2) 5)} 抗レプラ剤²⁾ 抗腫瘍剤の一部²⁾ サルファ剤とその合剤⁶⁾を検討してきたが、*M. avium-M. intracellulare* Complexに関しては、抗結核薬の多剤併用、SulfamethoxazoleとTrimethoprimの合剤と抗結核薬との併用、また一般抗生物質としてはセファロsporin系薬剤とテトラサイクリン系薬剤などが、なお詳細な検討に値するとの成績を得ている。AM症の治療薬検索には抗結核薬以外にも広く他の抗菌物質の検討が必要であるとの観点から、今回は主として*M. avium-M. intracellulare*を対象として、最近開発された多くのCephem系抗生物質とMinocyclineを含む数種の抗生物質の試験管内制菌効果を、従来報告している液体培地を用いて追加検討した。

I. 実験材料と実験方法

1) 使用菌株

研究室で1%小川培地で-20°Cに保存しているAM 46株 (*M. kansasii* 6株, *M. scrofulaceum* 4株, *M. avium-M. intracellulare* Complex 25株, *M. fortuitum* Complex 11株)の中から適宜選択して使用した。*M. kansasii*と*M. avium-M. intracellulare* Complexは全てdisease-associated strainで、*M. kansasii*全株と*M. avium-M. intracellulare* Complexの17株は本邦患者喀痰よりの分離で全て数年以内の保存を経たものである。*M. avium-M. intracellulare* Complex 8株は、1975年米国 Trudeau Instituteより当研究所に与えられた Trudeau Mycobacterial Collection (TMC)に含まれる菌株で、全て10年以上継代保存されてきたものである。*M. fortuitum* Complex 11株のうち5株は本邦患者喀痰よりの分離株 (disease-associated strainではない)、残余はTMCに含まれる菌株である。なお、*M. scrofulaceum*は全てTMC株を使用した。その他対照として*M. tuberculosis* (H37Rv) 1株を一部の実験に使用した。

2) 実験方法

1%小川培地に3週間37°Cで培養した菌 (*M. fortuitum* Complexのみは1週間)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て肉眼的な比濁で(硫酸バリウム溶液を対照とする)約1.0mg/mlの菌液を作成し、その10倍希釈液の0.1mlを接種した(約0.01mg)。判定培地には同様Dubos Tween albumin液体培地を用い、判定は37°C 2週間培養後 (*M. fortuitum* Complexのみは1週間)に行ない、制菌力はMIC (Minimal Inhibitory Concentration)で示した。

今回検討した薬剤は、Cephem系抗生物質のCephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX), Cefotiam (CTM), Cefsulodin (CFS), Cefmetazole (CMZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefme-

noxime (CMX), Latamoxef (LMOX), Cefpiramide (CPM)計13種類と、更に他の抗生物質、Minocycline (MINO), Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIPC), Lincomycin (LCM), Sulbenicillin (SBPC), Fosfomycin (FOM)の計19種類である。なお、実験は3回に分けて実施し、2回に分けて実施したCephem系の検討には抗結核薬RFPと、CERを両検討に加え、比較の便を期した。他の抗生物質の検討にも同じ目的で、RFPを加え検討している。

各薬剤含有培地の初管濃度はいずれも100μg/mlで、薬剤の倍数希釈系列を19管まで作成し、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2.0mlである。

Cephem系抗生物質、MINO, ABPC, PIPC, LMC, SBPC, FOMはいずれも注射用バイアルもしくはアンブルを滅菌蒸留水にて所定の濃度に希釈し、またRFPはあらかじめdimethylsulfoxide (DMSO)で10mg/mlの溶液を作成した上で、これを同様滅菌蒸留水にて所定の濃度に希釈して使用した。

III. 実験成績

表1, 2にCephem系抗生物質に関する*M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum* Complexの成績を記載した。検討菌株数がいずれも少なく結論はできないが、抗結核薬に対して感受性の極めて低い*M. fortuitum* Complexの中に少数ではあるが、CMX, CMZにかなり良好な感受性を持つ菌株がみられたことが印象的であった。

表3, 4および図1, 2にCephem系抗生物質に関する*M. avium-M. intracellulare* Complexの成績を記載した。表3, 4にはTMCに含まれる菌株と本邦分離株とを分けて記載してあるが、RFP, CER, CEZ, CET, CFX, CMZなどは、TMC株に対して、より強い制菌力を示す傾向がうかがわれる。13種のCephem系抗生物質の相互比較では、CER, CMXの2薬剤が*M. avium-M. intracellulare* Complexに対して最も制菌力が強く、3.13μg/mlの濃度で90%以上の菌株の発育を阻止している。次いで同一濃度で70%から80%の菌株の発育を阻止するものにCEZ, CTX, CZX, CPMがあり、CPZ, CETがこれに次ぎ、CMZ, CTM, CFX, CFS, LMOXなどは阻止力が大幅に低下している。

表5, 図3にその他の抗生物質の成績を示したが、MINOのみが3.13μg/mlで70%以上の*M. avium-M. intracellulare*の発育を阻止した。

III. 考 察

AMの中でことに*M. avium-M. intracellulare* Complexが抗結核薬に対し感受性の低いことから、近年抗結核薬以外の抗菌物質に関しても、AMに対する試験管内制菌力^{7)~10) 12) 14)}あるいは臨床効果の成績が文献^{11) 13)}

に散見される。私どもは以前、他の感染症で使用される一般抗生物質、PCG, ABPC, MCIPC, LM, CER, AKM, DMCT, PRM について Dubos Tween albumin 液体培地を用いて MIC を検討したが、CER と DMCT が *M. avium-M. intracellulare* (23株) のそれぞれ91.2%と73.7%を1.56 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育阻止することを認め、検討継続の必要性を感じていたが、最近多種類の Cephem 系抗生物質の開発を見るに至り、今回その代表的な13種類と DMCT と同じテトラサイクリン系に属する MINO を含んだ数種の抗生物質の試験管内制菌力を追加検討した次第である。その結果、CER の比較的良好な制菌効果を再確認し、最近開発された Cephem 系抗生物質の中では Cefmenoxime (CMX) が最も優

れ CER に匹敵し、CEZ, CTX, CZX, CPM などがこれら2薬剤に次ぐことを認めた。福原ら⁷⁾⁸⁾も1%小川培地、Youmans 半流動寒天培地を用いて11種の Cephem 系薬剤についてその試験管内抗菌作用を検討しているが、CER が各菌株に対してかなり強い阻止を示したことを認めている。斎藤ら⁹⁾の計15種類の Cephem 系抗生物質の *M. intracellulare* に対する試験管内抗菌作用の成績では、CMX, CTX, CZX, CER, CEZ などが0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で約70%から80%の菌株に阻止効果を示しており、私どもの成績に極めて近い。CFX, CTM, CFS などの抗菌力が極めて弱かったのも私どもの成績と同様である。Garcia-Rodriguezら¹⁰⁾の *M. avium* に関する成績があるが、検討菌株数(4株)が少なく各薬

Table 1. Susceptibilities of Atypical Mycobacteria to Cephem Antibiotics (*in vitro*) [1]

Drugs	Species (Complex)	No. of Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100		
RFP	<i>M. kansasii</i>	6	4 Δ	1				1							
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	3	1											
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11	1	1		4		1			1			3	
CER	<i>M. kansasii</i>	6						1		Δ			2	3	
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	1		2		1								
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11				1			1		3	1	5		
CEZ	<i>M. kansasii</i>	5					1				Δ	1	3		
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	1		1		1	1							
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11								1		1	9		
CET	<i>M. kansasii</i>	6					2					1 Δ	3		
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	1				3								
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11								1		1	9		
CFX	<i>M. kansasii</i>	6											2	4 Δ	
	<i>M. scrofulaceum</i>	3	1							2					
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11							1	1	3	4	1	1	
CTM	<i>M. kansasii</i>	6									1		1 Δ	4	
	<i>M. scrofulaceum</i>	3								2	1				
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11										1		10	
CFS	<i>M. kansasii</i>	6							1	1				4 Δ	
	<i>M. scrofulaceum</i>	4											2	2	
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11				1		1					1	8	
CMZ	<i>M. kansasii</i>	6								2	Δ			4	
	<i>M. scrofulaceum</i>	3	1							1	1				
	<i>M. fortuitum</i> Complex	11	2					2	2	1		1		3	

Δ : *M. tuberculosis* (H37Rv)

剤間の比較検討は無理と考えられるが、著者らは Ceph-
radine が最も抗菌力に優れていたとしている。吉本¹¹⁾
は CER, CET, CEX, CEC, CTZ などの 2 ないし 5
ヵ月の連続投与で *M. avium*-*M. intracellulare* 症に良好
な成績を得たとしているが、今後の長期観察と副作用
の細心な注意が必要と考えられる。

Cephem 系抗生物質以外の薬剤に関しては東村らに
よる Minocycline (MINO)^{12) 13)} の検討成績がある。著
者は MINO が *M. intracellulare* 10 株を 6.5 μ g/ml (小川
培地使用) で全株阻止したことを報告¹²⁾ し、*M. avium*
-*M. intracellulare* 症患者に MINO を使用しているが、
MINO の他に EVM と RFP、一部の症例には EB も投
与されており、臨床効果の解析はかなり困難であろう
と推察されるが、抗結核薬投与のみの対照群とは菌陰

転率の上で優れている。著者の実感として、MINO は
治癒につながるほど強力な薬剤ではないが在来の抗結
核剤より手応えがあったと報告¹³⁾ している。今回の私
どもの試験管内の成績では同時に検討した ABPC, P
IPC, LCM, SBPC, FOM よりは制菌効果が優れて
おり、Cephem 系薬剤の一部のものに近い成績を示し
た。今後継続検討の価値のある薬剤であろう。

AM に対する諸種薬剤の試験管内制菌効果を考察す
る場合、各研究者でそれぞれ使用培地、判定基準が異
なることが多く、詳細な比較を困難にしている。これに
加え、試験管内制菌効果が必ずしも生体内での治療効
果に結びつかない可能性は常に論じられる所である。
生体内での治療効果は、実験動物を用いた治療実験、
更には臨床治験の成績を常に feed back しつつ、各薬

Table 2. Susceptibilities of Atypical Mycobacteria to Cephem Antibiotics (*in vitro*) [2]

Drugs	Species (Complex)	No. of Strain	MIC (μ g/ml)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
RFP	<i>M. kansasii</i>	5	4	1										
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	4											
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8	1	1				2	2	1	1			
CER	<i>M. kansasii</i>	5							1	1	1	2		
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	1		1	1	1							
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8					2				1	1	4	
CTX	<i>M. kansasii</i>	4	1							2	2			
	<i>M. scrofulaceum</i>	4					3		1					
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8	1	1		1		1	1	1			2	
CZX	<i>M. kansasii</i>	5	1			1	2	1						
	<i>M. scrofulaceum</i>	4			1	1	1		1					
	<i>M. fortuitum</i> Complex	4	1			2	1	1	1				2	
CPZ	<i>M. kansasii</i>	5								1		1	3	
	<i>M. scrofulaceum</i>	4					1	2	1					
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8						1		1		1	5	
CMX	<i>M. kansasii</i>	5	1						1	2	1			
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	1	1			1	1						
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8	1	2	1		2						2	
LMOX	<i>M. kansasii</i>	5	1										4	
	<i>M. scrofulaceum</i>	4						1			1	2		
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8					1	1			2	2	2	
CPM	<i>M. kansasii</i>	5	1										4	
	<i>M. scrofulaceum</i>	4	1		1			1	1					
	<i>M. fortuitum</i> Complex	8			1					1		3	3	

剤ごとに検討する必要がある。最近一部で試みられている細胞内薬剤濃度、並びに薬剤を作用させた時のマクロファージ殺菌機転の修飾の検討がある程度の解答を与えるとは考えられるが、なお実験系確立の段階であろう。これに対して試験管内抗菌力検討の際の使用培地、判定基準の標準化は現在でもある程度達成可能な段階と考えられ、各使用培地における薬剤失活、接種菌量の綿密な検討は重要な課題であると考えられる。抗結核薬に関しては、長年臨床効果の成績を参照しつつ標準化された1%小川培地による感受性検査（耐性検査）があり、試験管内の成績より臨床効果の推測もある程度可能である。しかし、抗結核薬以外の抗生物質に関しては、上記の基準となるよりどころに乏しく、臨床上的効果を推測するに困難を感じるのは著者のみではないと思われる。先に報告¹⁴⁾した *M. kansasii* に関する1%小川培地と Dubos Tween albumin 液体培地の

抗結核薬のMICの差をみても各薬剤ごとに顕著な差があり、SM, KM, EVM, RFP では1%小川培地でのMICは Dubos Tween albumin 液体培地の10倍から数百倍を示し、一方PAS, INHでは1/100近くであり、EB, TH, CSはまず同程度といった成績であった。これらの成績よりRFPが臨床的に単独で有効と推定するためにはDubos Tween albumin 液体培地で0.1 μ g/ml以下のMICを示す必要があるのではないかと推測しているが、今回検討した諸種の抗菌物質ではかかる手掛りを全く持っていないといっても過言ではない。

以上の理由により今回検討した薬剤の臨床効果の推測は極めて困難であった。ただRFPのMICを対照とした極めて雑な基準からいえば、今回検討した全ての薬剤が、RFPの制菌力を凌駕せず、*M. avium-M. intracellulare* 症に対して卓効を示すであろうとは考えがたかった。比較的良好な成績を得たCMX, CER, MINO

Table 3. Susceptibilities of *M. avium-M. intracellulare* Complex to Cephem Antibiotics (*in vitro*) [1]

Drugs	Sources of strain	No. of Strain	MIC (μ g/ml)												
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100		
RFP	TMC	8	6		1			1							
	Jap. Isolates* (cumulative %)	14	3	1	2	1	2	3	1				1		
			21.4	28.6	42.9	50.0	64.3	85.7	92.9				100		
CER	TMC	8	3	3						1				1	
	Jap. Isolates (cumulative %)	16	1	2	4	3	4	2							
			6.3	18.8	43.8	62.5	87.5	100							
CEZ	TMC	7	4			1				1				1	
	Jap. Isolates (cumulative %)	13	1	1		2	1	4			4				
			7.7	15.4		30.8	38.5	69.2			100				
CET	TMC	8	2			2	2	1						1	
	Jap. Isolates (cumulative %)	15			1		1	5	2	5	1				
					6.7		13.3	46.7	60.0	93.3	100				
CFX	TMC	8	1				1	1	2	1				1	1
	Jap. Isolates (cumulative %)	15									1	6	6	6	2
										6.7	46.7	86.7	100		
CTM	TMC	8	1	1						3			1	2	
	Jap. Isolates (cumulative %)	16								1	7	7	7	1	
									6.3	50.0	93.8	100			
CFS	TMC	8	1							1					6
	Jap. Isolates (cumulative %)	16													16
															100
CMZ	TMC	7	1	1	2		1						2		
	Jap. Isolates (cumulative %)	16			1			3	2	3	5	2			
					6.3			25.0	37.5	56.3	87.5	100			

* Japanese isolates = disease - associated strains isolated from sputa of patients in Chest Disease Research Institute, Kyoto University.

Table 4. Susceptibilities of *M. avium-M. intracellulare* Complex to Cephem Antibiotics (*in vitro*) [2]

Drugs	Sources of Strain	No. of Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
RFP	TMC	5	4											
	Jap. Isolates*	17	4	3	2	4	2	1	1					
	(cumulative %)		23.5	41.2	52.9	76.5	88.2	94.1	100					
CER	TMC	5	1	2	1								1	
	Jap. Isolates*	17	1	1	3	8	3	1						
	(cumulative %)		5.9	11.8	29.4	76.5	94.1	100						
CTX	TMC	5						2	1	1				
	Jap. Isolates*	17	1	1	2	4	4	2	2	1				
	(cumulative %)		5.9	11.8	23.5	47.1	70.6	82.4	94.1	100				
CZX	TMC	5					1	1						
	Jap. Isolates*	17			1	2	3	4	3	3	1	1		
	(cumulative %)				5.9	17.6	35.3	58.8	76.5	94.1	100			
CPZ	TMC	5						2	1	1				
	Jap. Isolates*	17	1				3	2	3	3	2	3		
	(cumulative %)		5.9				23.5	35.3	52.9	70.6	82.4	100		
CMX	TMC	5	2					2						
	Jap. Isolates*	17	3	3	5	1	3	1	1					
	(cumulative %)		17.6	35.3	64.7	70.6	88.2	94.1	100					
LMOX	TMC	5							1	2				
	Jap. Isolates*	17							4	5	1	3	4	
	(cumulative %)								23.5	52.9	58.8	76.5	100	
CPM	TMC	5					1	1						
	Jap. Isolates*	17	1			2	3	4	4	2				
	(cumulative %)		5.9			17.6	35.3	58.8	82.4	94.1	100			

* Japanese isolates = disease - associated strains isolated from sputa of patients in Chest Disease Research Institute, Kyoto University.

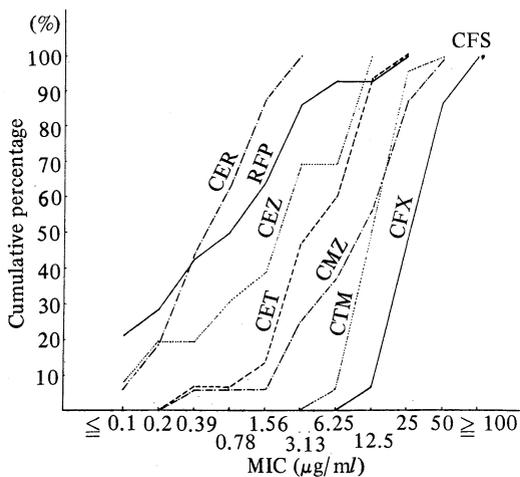


Fig. 1 Cumulative percentage of *M. avium-M. intracellulare* complex inhibited by cephem antibiotics [1] (13~16 strains)

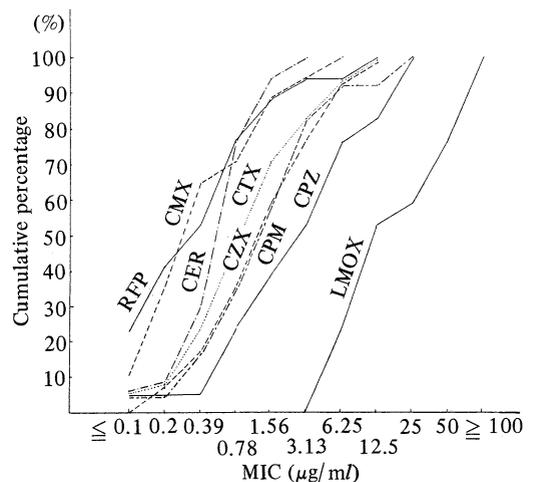


Fig. 2 Cumulative percentage of *M. avium-M. intracellulare* complex inhibited by cephem antibiotics [2] (17 strains)

Table 5. Susceptibilities of *M. avium-M. intracellulare* Complex to Other Antibiotics (*in vitro*)

Drugs	Sources of Strain	No. of Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
RFP	Jap. Isolates* (cumulative %)	17	2 11.8	2 23.5	4 47.1		3 64.7	3 82.4	3 100					
MINO	Jap. Isolates (cumulative %)	17				1 5.9	3 23.5	8 70.6	4 94.1	1 100				
ABPC	Jap. Isolates (cumulative %)	17				1 5.9		1 11.8	3 29.4	3 47.1	5 76.5	3 94.1	1 100	
PIPC	Jap. Isolates (cumulative %)	17							1 5.9	3 23.5	2 35.3	4 58.8	7 100	
LCM	Jap. Isolates (cumulative %)	17									1 5.9	5 35.3	11 100	
SBPC	Jap. Isolates (cumulative %)	17										3 17.6	14 100	
FOM	Jap. Isolates (cumulative %)	17											17 100	

* Japanese isolates = disease - associated strains isolated from sputa of patients in Chest Disease Research Institute, Kyoto University.

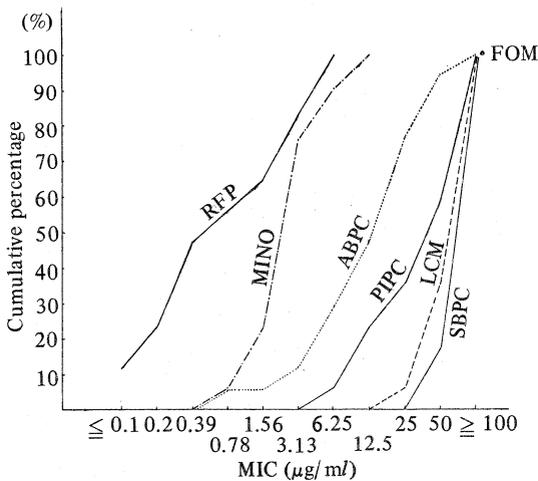


Fig. 3 Cumulative percentage of *M. avium-M. intracellulare* complex inhibited by other antibiotics (17 strains)

なども、本症経過中臨床症状によってはかなり短期間、併用薬剤の一つとして使用可能であろうかとの推測に止った。

IV. 結 論

46株のAMを用い、Dubos Tween albumin 液体培地で Cephem 系抗生物質、CER, CEZ, CET, CFX, CTM, CFS, CMZ, CTX, CZX, CPZ, CMX,

LMOX, CPM の計13種と一般抗生物質 MINO, ABPC, PIPC, LCM, SBPC, FOM の計 6 種類の主として *M. avium-M. intracellulare* Complex に対する試験管内阻止効果を検討し、次の結果を得た。

CMX, CER の 2 剤は RFP とほぼ同程度の制菌効果を示し、本邦分離の *M. avium-M. intracellulare* Complex (13~17株) の90%以上の発育を 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で阻止した。

MINO の制菌効果は RFP より劣るが、同様 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で約80%の菌株の発育を阻止した。

これらの薬剤は今後、*M. avium-M. intracellulare* 症に対する併用術式に使用する薬剤として検討継続が必要であると考えられた。

稿を終るにあたり、前川暢夫教授、久世文幸助教授の御指導に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第57回日本結核病学会総会で報告した。

文 献

- 1) 久世文幸他：非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性 I. 抗結核剤に対する感受性，結核，49：151, 1974.
- 2) 久世文幸他：非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性 II. 一般抗生物質，抗腫瘍剤，抗レプラ剤(B 663) 等に対する感受性，結核，49：189, 1974.
- 3) 久世文幸他：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, 結核, 52: 331, 1977.
- 4) 久世文幸他: 非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性 IV. 抗結核剤の試験管内併用効果について (米国株についての検討), 結核, 52: 505, 1977.
 - 5) 内藤祐子他: 非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性 V. *Mycobacterium intracellulare* に対する主としてアミノグリコシッド系抗生物質の試験管内制菌作用, 結核, 54: 423, 1979.
 - 6) 桜井信男他: 非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性 VI. サルファ剤とその合剤の試験管内制菌効果について, 結核 (投稿中).
 - 7) 福原徳光他: *Mycobacterium intracellulare* に対するセファロスポリン系薬剤およびサルファ剤の阻止作用, 結核, 53: 239, 1978. (第53回日本結核病学会総会講演集)
 - 8) 福原徳光他: *Mycobacterium intracellulare* および人型結核菌に対するセファロスポリン系薬剤の阻止作用, 結核, 54: 198, 1979. (第54回日本結核病学会講演集)
 - 9) 斎藤肇他: セファロスポリン系抗生剤の *Mycobacterium intracellulare* に対する管内抗菌作用について, 第14回非定型抗酸菌症研究協議会報告 (4月10日), 1982.
 - 10) Garcia-Rodriguez, J.A., and Martin-Luengo, F.: *In vitro* susceptibility of atypical mycobacteria to cephalosporins, *Tubercle*, 61: 39, 1980.
 - 11) 吉本録一: 非定型抗酸菌に対するセファロスポリン系化学療法を試みについて, 結核, 55: 185, 1980.
 - 12) Tsukamura, M.: *In-vitro* antimycobacterial activity of minocycline, *Tubercle*, 61: 37, 1980.
 - 13) 東村道雄他: *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* による肺感染症に対する Minocycline を含む化学療法の臨床効果, 結核, 56: 57, 1981.
 - 14) 新井俊彦他: 臨床分離非定型抗酸菌株の主要抗生物質感受性, 結核, 57: 239, 1982.