

原 著

Mycobacterium fortuitum complex に対する cefoxitin
単独並びに抗結核剤との併用効果

佐藤 勝昌・斎藤 肇・富岡 治明

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 昭和62年3月4日

IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITIES OF CEFOXITIN ALONE OR IN
COMBINATION WITH ANTITUBERCULOSIS DRUGS AGAINST
MYCOBACTERIUM FORTUITUM COMPLEX

Katsumasa SATO*, Hajime SAITO and Haruaki TOMIOKA

(Received for publication March 4, 1987)

The comparative *in vitro* activity of cefoxitin (CFX) alone or in combination with isoniazide (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), streptomycin (SM), kanamycin (KM) and minocycline (MINO) against *Mycobacterium fortuitum* complex was evaluated by agar dilution method. MIC₉₀ of CFX against these organisms was 50 µg/ml or higher. A combination of CFX-EB-INH-RFP inhibited 9 of 10 strains of *M. fortuitum* at 0.8 µg/ml. MIC₉₀ of these combination against *M. chelonae* (subsp. *abscessus* and subsp. *chelonae*) were 6.25 µg/ml in both cases.

Mice inoculated intravenously with *M. fortuitum* 18367 were treated with CFX alone or in combination with EB-INH-RFP once daily for 4 weeks, beginning 24 h after challenge. Enhancement of therapeutic effects of these combined drugs to *M. fortuitum*-infected mice was not shown when compared with CFX alone.

Key words : Cefoxitin, Antituberculous drugs, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* infection

キーワード : Cefoxitin, 抗結核剤, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* infection

はじめに

Mycobacterium fortuitum complex (*M. fortuitum*-*M. chelonae*) はヒトに肺結核類似症, 皮下膿瘍, 角膜潰瘍などを引き起こす一抗酸菌群であり¹⁾, 多くの抗菌物質に対して耐性であることは周知のところである^{1)~3)}。先に我々は数種のセフェム系薬剤の *M.*

fortuitum に対する *in vitro* 抗菌作用を検討し, それらのうち cefoxitin は *in vitro* 抗菌活性が弱かった (MIC \geq 100 µg/ml) にもかかわらず, 実験のマウス *M. fortuitum* 感染症に対してみるべき治療効果があったことについて報告した⁴⁾⁵⁾。

今回は cefoxitin と諸種抗菌剤の併用時における *in vitro* 並びに *in vivo* 抗 *M. fortuitum* 作用について検

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

討したので以下報告する。

材料と方法

薬剤：cefoxitin (CFX), isoniazid (INH) 及び rifampicin (RFP) (第一製薬), ethambutol (EB) 及び minocycline (MINO) (日本レダリー) 並びに streptomycin (SM) 及び kanamycin (KM) (明治製薬) を供した。

動物：7週齢の ddY 系雌マウス (成和実験動物研究所) を購入し、1週間飼育後実験に供した。

細菌：1%小川培地上に継代した *M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *chelonae* 並びに *M. chelonae* subsp. *abscessus* 各10株の業室保存株を用いた。

感受性試験法：各薬剤の100~0.1 µg/ml に至る2倍階段希釈液 (2, 3及び4剤併用時には各薬剤希釈液のそれぞれを1:1, 1:1:1及び1:1:1:1に含む) を含む10%牛血清加Kirchner寒天平板を調整した。他方, Dubos液体培地中33°C, 5~7日培養菌を0.1% Tween 80加生食水により 10^7 CFU/ml になるように菌浮遊液を希釈・調製した。そして菌浮遊液の1白金耳 (内径1mm) 量をKirchner寒天培地上に約2cmの長さに画線し, 33°C, 7日培養後における最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた⁶⁾。

治療実験：*M. fortuitum* 18367株のDubos液体培地中37°C, 5日培養菌を生食水で希釈し, 島津Spectronic 20で $OD_{540} = 0.2$ に調整後, その0.2mlをマウスの尾静脈内に接種した。感染24時間後よりCFXの0.5, 1及び2mgの各単独並びにそれら各々とEB (0.5mg)-INH (0.25mg)-RFP (0.25mg) との併用剤を1日1回, 4週間にわたって動物に皮下投与 (0.1ml) あるいはゾンデによる経口投与 (0.2ml) を行った。なお, 対照動物には薬剤の代りに生食水を投与した。すべての動物は菌接種24時間後から毎日 spinning disease⁷⁾ 発現の有無の観察, 週1回体重の測定を行い, 4週後に屠殺, 剖検した。剖検時に内臓の肉眼的病変の観察, 脾並びに腎の重量の測定を行い, 腎よりの感染菌の生菌単位を求めた。これはガラスホモジナイザーを用いて腎を5mlの生食水中で均等化し1% NaOHの0.5mlを加えて20秒間処理後, 生食水で10倍階段希釈し, その0.1mlずつを1%小川培地上に接種し, 37°C, 7日培養することによって求めた。

結 果

1. 抗菌活性

CFXを単独あるいは他種薬剤と併用した場合の *M. fortuitum* に対するMICを一括してTable 1に示した。これから分かるように, CFX, SM, INH, KM, EB, RFP 及び MINOのいずれの薬剤も単独では *M.*

fortuitum に対する抗菌活性は弱く, その最も強かったEBにおいても MIC_{90} は12.5 µg/mlで, これ以外の薬剤では25~>100 µg/mlであった。これに対して, CFXに上記各薬剤を併用した場合 (CFX-SM, CFX-INH, CFX-KM, CFX-EB, CFX-RFP及びCFX-MINO), *M. fortuitum* に対してはCFX単独時よりも抗菌活性が増強したが, *M. chelonae* に対しては抗菌活性の増強がみられなかった組合せもあった。これらのうち最も優れた組合せと思われたCFX-EBにSM, INH, KM, RFPあるいはMINOのいずれか1剤を更に併用した場合, CFXを含まないいずれの系 (EB-SM, EB-INH, EB-KM, EB-RFP, EB-MINO) におけるよりも抗菌活性の増強がみられ, なかでもCFX-EB-INHが最も優れているようであった。そこで, CFX-EB-INHの3剤併用に加えるにSM, KM, RFPまたはMINOのいずれか1剤の併用を試みたところ, CFXを含まないいずれの系におけるよりも一般に強い抗菌活性を示した。なかでもCFX-EB-INH-RFPの併用はいずれの供試菌種に対しても優れた抗菌力を示し, その MIC_{90} は *M. fortuitum* に対しては0.8 µg/ml, *M. chelonae* (subsp. *chelonae*, subsp. *abscessus*) に対しては6.25 µg/mlであった。

2. *M. fortuitum* 感染マウスに対する治療効果

Table 2は *M. fortuitum* 18367株接種マウスにCFX, CFX-EB-INH-RFPまたはEB-INH-RFPを4週間にわたってCFXは皮下, EB-INH-RFPは経口投与した場合の治療効果を spinning disease並びに腎の肉眼的病変の発現頻度からみたものである。CFX 0.5mg単独投与群とCFX (0.5mg)-EB-INH-RFP併用投与群のいずれにおいても, spinning disease並びに腎病変はEB-INH-RFP投与群並びに対照群におけると同様, すべてあるいは殆どすべての動物にみられた。更にCFXを1あるいは2mgに増量して単独あるいはこれらにEB-INH-RFPを併用投与した場合, spinning disease並びに腎病変の発現頻度は上述のCFX 0.5mg単独あるいは併用投与時におけるよりも若干低かったが, これらとの間に有意差はみられなかった。

脾及び腎重量と剖検時の体重比はTable 3に示した。薬剤投与群の脾並びに腎体重比は非投与対照群におけるよりも幾分低かったが, CFX 0.5, 1あるいは2mg各単独投与群とこれら各々にEB-INH-RFPを併用投与した群間には有意な差はみられなかった。

Table 4は腎よりの還元生菌数を示したものである。CFX単独あるいはEB-INH-RFPとの併用の別なくCFXの投与量 (0.5, 1及び2mg) に依存した生菌数の減少がみられたが, CFX単独投与群と併用投与群との間には有意差はみられなかった。

Table 1. MICs of Cefoxitin Alone or in Combination with Antituberculosis Drugs or Minocycline against *M. fortuitum* Complex

Drug	MICs ($\mu\text{g}/\text{ml}$)								
	<i>M. fortuitum</i> (10 strains)			<i>M. chelonae</i> (abscessus) (10 strains)			<i>M. chelonae</i> (chelonae) (10 strains)		
	Range	MIC ₅₀ ^{a)}	MIC ₉₀ ^{b)}	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
CFX	25-50	50	50	25-100	100	100	>100	>100	>100
CFX-SM	12.5-25	25	25	25-50	50	50	50-100	50	100
-INH	3.13-12.5	6.25	6.25	25-100	50	100	6.25-50	12.5	25
-KM	12.5-25	25	25	12.5-25	12.5	12.5	25-50	25	50
-EB	3.13-6.25	6.25	6.25	12.5-50	25	50	25-50	50	50
-RFP	6.25-12.5	12.5	12.5	25-50	25	50	>100	>100	>100
-MINO	12.5-25	12.5	25	50-100	50	100	\geq 100	>100	>100
SM	\geq 100	>100	>100	>100	>100	>100	50-100	50	100
INH	12.5-25	12.5	25	>100	>100	>100	25-100	50	100
KM	25-50	50	50	25-50	50	50	\geq 100	100	>100
EB	6.25-25	12.5	12.5	50-100	50	50	50-100	100	100
RFP	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MINO	12.5-100	50	100	\geq 100	>100	>100	\geq 100	>100	>100
CFX-EB-SM	3.13-12.5	6.25	6.25	12.5-25	25	25	25-50	25	50
-INH	0.8-3.13	1.6	3.13	12.5-25	25	25	3.13-25	6.25	12.5
-KM	3.13-6.25	6.25	6.25	6.25-12.5	12.5	12.5	12.5-25	12.5	25
-RFP	1.6-3.13	3.13	3.13	6.25-12.5	12.5	12.5	25-50	25	50
-MINO	3.13-6.25	6.25	6.25	12.5-25	12.5	12.5	25-50	25	50
EB-SM	6.25-25	12.5	12.5	25-50	50	50	25-100	50	50
-INH	3.13-12.5	6.25	12.5	25-50	50	50	12.5-50	50	50
-KM	6.25-12.5	12.5	12.5	12.5-50	25	50	50-100	100	100
-RFP	6.25-12.5	6.25	12.5	25-50	50	50	50-100	100	100
-MINO	3.13-12.5	12.5	12.5	25-50	25	50	50-100	100	100
CFX-EB-INH-SM	0.8-3.13	1.6	3.13	12.5-50	12.5	25	3.13-25	6.25	12.5
-KM	0.8-3.13	1.6	3.13	12.5-25	12.5	25	6.25-12.5	12.5	6.25
-RFP	0.4-0.8	0.4	0.8	3.13-6.25	6.25	6.25	1.6-6.25	3.13	6.25
-MINO	0.8-1.6	1.6	1.6	6.25-12.5	12.5	25	3.13-12.5	3.13	12.5
EB-INH-SM	3.13-12.5	3.13	6.25	25-100	50	100	3.13-50	12.5	12.5
-KM	3.13-6.25	3.13	6.25	25-100	50	100	12.5-50	25	50
-RFP	0.8-1.6	0.8	1.6	6.25-12.5	12.5	12.5	6.25-25	6.25	12.5
-MINO	1.6-3.13	3.13	3.13	12.5-50	25	25	6.25-25	6.25	12.5

a) MIC at which 50% of strains were inhibited,

b) MIC at which 90% of strains were inhibited,

M. fortuitum 感染マウスに CFX のみならず、これと併用した EB, INH, RFP のいずれの薬剤とも 4 週間にわたって皮下投与した実験を行った。その結果は Table 5 に示すようであるが、脾及び腎体重比、spinning disease 及び腎病変の発現頻度並びに腎よりの還元生菌数のいずれについても CFX (1 mg) 単独投与群と CFX-EB-INH-RFP 併用投与群との間に有意差はみられなかった。ただし、これら両群とも薬剤非投与対照群並びに EB-INH-RFP 併用投与群に比べると低値を示した。

考 察

M. fortuitum 並びに *M. chelonae* が諸種の抗結核剤に対して耐性であることは周知のところである^{1)~3)}。今回の実験において、供試抗結核剤 (SM, EB, INH 及び RFP) のいずれに対しても *M. fortuitum* complex, 特に *M. chelonae* は高い耐性を示した。最近、キノロン系薬剤である norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の *M. fortuitum* complex に対する抗菌活性を検討したところ、いずれの薬剤も若干の程度の差はあるものの *M. fortuitum* に対して強い *in vitro*

Table 2. Effects of Cefoxitin Alone or in Combination with Antituberculosis Drugs on the Incidence of Spinning Disease and Renal Lesions in Mice Infected with *M. fortuitum* 18367^{a)}

Drug (mg/mouse)	Incidence of	
	spinning disease(%)	Renal lesions (%)
Control	100	100
CFX (0.5)	100	100
CFX (1)	80	90
CFX (2)	80	70
CFX (0.5)-EB-INH-RFP ^{b)}	100	90
CFX (1)-EB-INH-RFP	80	70
CFX (2)-EB-INH-RFP	70	80
EB-INH-RFP	100	100

a) Mice of each group were infected intravenously with 6.5×10^6 organisms. Mice were given CFX (subcutaneously) alone or in combination with EB, INH and RFP (orally) once daily, for 4 weeks from one day after infection (n=10-30).

b) EB (0.5 mg)-INH (0.25 mg)-RFP (0.25 mg).

Table 3. Effects of Cefoxitin Alone or in Combination with Antituberculosis Drugs on the Weights of Organs in Mice Infected with *M. fortuitum* 18367^{a)}

Drug (mg/mouse)	Organ weights as % of terminal body weight	
	Spleen	Kidneys
Control	0.92 ± 0.05	1.50 ± 0.07
CFX (0.5)	0.82 ± 0.05	1.38 ± 0.06
CFX (1)	0.70 ± 0.06 ^{c)}	1.39 ± 0.03
CFX (2)	0.75 ± 0.06 ^{c)}	1.26 ± 0.05 ^{d)}
CFX (0.5)-EB-INH-RFP ^{b)}	0.84 ± 0.05	1.40 ± 0.05
CFX (1)-EB-INH-RFP	0.75 ± 0.07	1.11 ± 0.04 ^{c)}
CFX (2)-EB-INH-RFP	0.76 ± 0.05 ^{c)}	1.28 ± 0.04 ^{c)}
EB-INH-RFP	0.80 ± 0.06	1.45 ± 0.06

a), b) See footnote of Table 2. Values are expressed as mean ± standard error (n=10-30).

c) Significantly different from control mice at $p < 0.05$ (Student's *t* test).

d) Significantly different from control mice at $p < 0.01$ (Student's *t* test).

抗菌活性を示すこと、また ofloxacin 並びに ciprofloxacin は実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに対して優れた治療効果を示すことについて報告した⁸⁾⁹⁾。最近、束村ら¹⁰⁾は *M. fortuitum* によるヒトの肺感染症に対する ofloxacin の有効性を示唆した成績を報告している。従って、今後 *M. fortuitum* 感染症に対してはこれらキノロン系薬剤の有効性が期待される場所であるが、本剤に耐性である *M. chelonae* については新しい

薬剤の開発あるいは探索が必要であろう。

β -lactam 剤の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性は極めて弱いことが知られているが、最近、セフェム系薬剤のうち CFX が *M. fortuitum* に対してある程度の *in vitro* 抗菌活性を示すこと (MIC₉₀ = 25 μ g/ml¹¹⁾ 並びに 32 μ g/ml¹²⁾ が報告された。我々の先の報告⁴⁾ 並びに今回の実験成績ではともにそれらよりもやや高値を示したが、これは主として供試培地の違いに起因する

Table 4. Effect of Cefoxitin Alone or in Combination with Antituberculosis Drugs on the Number of Organisms Recovered from the Kidneys in Mice Infected with *M. fortuitum* 18367^{a)}

Drug (mg/mouse)	Log ₁₀ no. of organisms/kidneys
Control	5.14 ± 0.12
CFX (0.5)	4.60 ± 0.16 ^{a)}
CFX (1)	4.22 ± 0.18 ^{d)}
CFX (2)	3.69 ± 0.25 ^{d)}
CFX (0.5)-EB-INH-RFP ^{b)}	4.54 ± 0.19 ^{c)}
CFX (1)-EB-INH-RFP	4.32 ± 0.25 ^{d)}
CFX (2)-EB-INH-RFP	3.78 ± 0.29 ^{d)}
EB-INH-RFP	4.97 ± 0.14

a)~d) See footnote of Table 3.

Table 5. Effects of Cefoxitin Alone or in Combination with Antituberculosis Drugs against *M. fortuitum* 18367-Infected Mice^{a)}

Drug (mg/mouse)	Organ weights as % of terminal body weight		Incidence of		Log ₁₀ no. of organisms/kidneys
	Spleen	Kidneys	Spinning disease (%)	Renal lesions (%)	
Control	0.95 ± 0.05	1.52 ± 0.03	100	100	5.18 ± 0.19
CFX (1)	0.72 ± 0.08 ^{c)}	1.44 ± 0.05	80	80	3.82 ± 0.33 ^{d)}
CFX (1)-EB-INH-RFP ^{b)}	0.74 ± 0.07 ^{c)}	1.37 ± 0.04	80	70	4.22 ± 0.35 ^{c)}
EB-INH-RFP	0.97 ± 0.06	1.55 ± 0.06	100	100	4.71 ± 0.19

a) Mice were infected intravenously with 7.0×10^6 organisms. Starting one day after infection, mice were injected subcutaneously with CFX, EB, INH and RFP, once daily for 4 weeks (n = 7 - 10).

b)~d) See footnote to Table 2 and 3.

最近, *M. fortuitum* の諸種抗菌剤に対する抵抗性は細胞壁の透過性バリアがその役割を演じている可能性を示唆する報告¹⁶⁾ がなされている。ところで, 今回得られた CFX-EB-INH-RFP の併用は CFX 単独におけるよりも *M. fortuitum* に対する *in vivo* 抗菌活性が強かったという実験成績を先人の報告^{14)~16)} と合わせ考えると, *M. fortuitum* 菌体の細胞壁 (あるいは透過性バリア) が CFX によって障害され, CFX と併用された抗結核剤の *M. fortuitum* 菌体内への侵入が容易になり, *M. fortuitum* に対する殺菌力が増大する可能性が考えられた。しかしながら, 今回優れた *in vitro* 併用効果のみられた CFX-EB-INH-RFP の多剤併用方式によっても *in vivo* においては CFX 単独投与以上の効果は期待できなかった。久世ら²⁾¹⁷⁾, 李ら¹⁸⁾ は抗結核剤の多剤併用による *in vitro* 抗菌活性の増大は,

ものかも知れない。いずれにしても, CFX の *M. fortuitum* に対する抗菌活性は他のセフェム系薬剤よりも強い^{4)11)~13)} といっても大過ないものように思われる。先に我々⁵⁾ は本剤の実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに対してみるべき治療効果のあったことを報告したが, ヒトに対する相当量を4週間にわたってマウスに投与した場合には本菌の標的臓器である腎からの感染菌の完全な排除は望めないことが分かった。そこで, 今回は CFX と数種抗菌剤との *in vitro* 併用効果を検討したところ, CFX-EB-INH-RFP の4剤の組合せが *M. fortuitum* 並びに *M. chelonae* に対して相乗的ではなく相加的と思われる強い抗菌活性を示すことが分かったので, 更に *in vivo* における治療効果を検討した。

M. intracellulare の諸種抗菌剤に対する抵抗性は, 透過性バリアに依存したものであり, これは培地中へ Tween 80 を添加することによって減弱するという¹⁴⁾¹⁵⁾。

in vivo における治療効果によく反映されると述べているが, 今回の我々の成績はそれとは背馳するものであり, その理由については明らかでない。

ま と め

1) *Mycobacterium fortuitum* 並びに *M. chelonae* に対する CFX と抗結核剤あるいは MINO との *in vitro* 併用効果を寒天希釈法によって検討したところ, これらの抗酸菌に対する CFX の MIC₉₀ は $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ であったが, CFX に EB-INH-RFP を併用すると, その MIC₉₀ は *M. fortuitum* に対しては $0.8 \mu\text{g/ml}$, *M. chelonae* に対しては $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) *M. fortuitum* 18367 株の尾静脈内接種マウスを感染翌日より1日1回, 4週間にわたって CFX 単独あるいは EB-INH-RFP との併用投与を行ったが, 併用

効果は期待できなかった。

謝 辞

供試薬剤の提供を頂いた第一製菓、日本レダリー並びに明治製菓に対して謝意を表します。

文 献

- 1) Wolinsky, E. : Nontuberculous mycobacteria and associated disease, Am Rev Respir Dis, 119 : 107, 1979.
- 2) 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.
- 3) Sanders, W. E., Jr., Hartwig, E. C. et al. : Susceptibility of organisms in the *Mycobacterium fortuitum* complex to antituberculous and antimicrobial agents, Antimicrob Agents Chemother, 12 : 295, 1977.
- 4) Saito, H. and Sato, K. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* complex to cephem antibiotics, Hiroshima J Med Sci, 34 : 257, 1985.
- 5) Saito, H., Sato, K. et al. : Activities of cefoxitin and cefotetan against *Mycobacterium fortuitum* infections in mice, Antimicrob Agents Chemother, 26 : 270, 1984.
- 6) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について, Chemotherapy, 29 : 76, 1981.
- 7) Saito, H. and Tasaka, H. : Comparison of the pathogenicity for mice of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus*, J Bacteriol, 99 : 851, 1969.
- 8) Saito, H., Sato, K. et al. : *In vitro* and *in vivo* susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* to ofloxacin (DL-8280), In Ishigami, J. (ed), Recent Advances in Chemotherapy, Antimicrobial section, University of Tokyo Press, Tokyo, p. 319, 1985.
- 9) 斎藤 肇, 佐藤勝昌他 : 諸種抗酸菌に対する

norfloxacin, ofloxacin および ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性, 結核, 62 : 287, 1987.

- 10) 束村道雄他 : *Mycobacterium fortuitum* および *Mycobacterium chelonae* による肺感染症—*M. fortuitum* 症 9 例および *M. chelonae* 症 4 例の症例追加報告—, 結核, 60 : 429, 1985.
- 11) Cynamon, M. H. and Patapow, A. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* to cefoxitin, Antimicrob Agents Chemother, 19 : 205, 1981.
- 12) Swenson, J. M., Thornsberry, C. et al. : Rapidly growing mycobacteria : testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution, Antimicrob Agents Chemother, 22 : 186, 1982.
- 13) Cynamon, M. H. and Palmer, G. S. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* to *N*-forminidoyl thienamycin and several cephamycins, Antimicrob Agents Chemother, 22 : 1097, 1982.
- 14) Hui, J., Gordon, N. et al. : Permeability barrier to rifampin in mycobacteria, Antimicrob Agents Chemother, 11 : 773, 1977.
- 15) Mizuguchi, Y., Udou, T. et al. : Mechanism of antibiotics resistance in *Mycobacterium intracellulare*, Microbiol Immunol, 27 : 425, 1983.
- 16) Udou, T., Mizuguchi, Y. et al. : Biochemical mechanisms of antibiotic resistance in clinical isolate of *Mycobacterium fortuitum*, Am Rev Respir Dis, 133 : 653, 1986.
- 17) 久世文幸他 : 実験的非定型抗酸菌症に関する研究. 2. *Mycobacterium intracellulare* (米国株) 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果—経尾静脈感染の成績—, 結核, 54 : 453, 1979.
- 18) 李 英徹他 : 実験的非定型抗酸菌症に関する研究. 5. *Mycobacterium kansasii* 感染マウスに対する抗結核薬の併用治療効果, 結核, 57 : 369, 1982.