

原 著

試験管内感受性検査からみた Ethambutol および Isoniazid の
非定型抗酸菌症治療における有効性

東 村 道 雄

国立療養所中部病院内科

受付 昭和 63 年 11 月 7 日

EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF ISONIAZID AND ETHAMBUTOL
IN THE TREATMENT OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS
BASED ON *IN VITRO* SUSCEPTIBILITY TESTING

Michio TSUKAMURA *

(Received for publication November 7, 1988)

Comparing minimal inhibitory concentrations (MICs) determined in various nontuberculous mycobacteria with those for *Mycobacterium tuberculosis* strains, which were isolated from patients who were untreated previously by any antituberculosis drugs, clinical efficacy of isoniazid and ethambutol in the treatment of nontuberculous mycobacteriosis was evaluated. The MICs of isoniazid for *M. tuberculosis* strains were 0.03–0.1 $\mu\text{g/ml}$, whereas the MICs for *M. xenopi* strains were 0.1–0.4 $\mu\text{g/ml}$, those for *M. szulgai* 0.2–0.8, and those for *M. kansasii* 0.8–1.6 $\mu\text{g/ml}$. The fact that *M. xenopi* strains are susceptible to isoniazid was reported previously, and in this study, it was shown that *M. szulgai* and *M. kansasii* are also considerably susceptible to isoniazid. Isoniazid may be useful in the treatment of infection due to these mycobacteria. The MICs of ethambutol for *M. tuberculosis* strains ranged from 0.8 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$. The percentages of strains of various mycobacteria, which are susceptible to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ethambutol, were 100% in *M. szulgai*, 100% in *M. nonchromogenicum*, 90% in *M. gordonae*, 88% in *M. marinum*, 77% in *M. kansasii*, 46% in *M. malmoense*, and 30% in *M. scrofulaceum*. In contrast, the percentage in *M. avium* complex strains remained only 19%. It has been suggested that ethambutol is effective in the treatment of diseases caused by *M. szulgai*, *M. marinum* and *M. kansasii*.

Key wordz : *In vitro* susceptibility testing, Isoniazid, Ethambutol, Nontuberculous Mycobacteriosis, Treatment

キーワード : 試験管内感受性検査, INH, Ethambutol, 非定型抗酸菌症, 治療

* From the National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

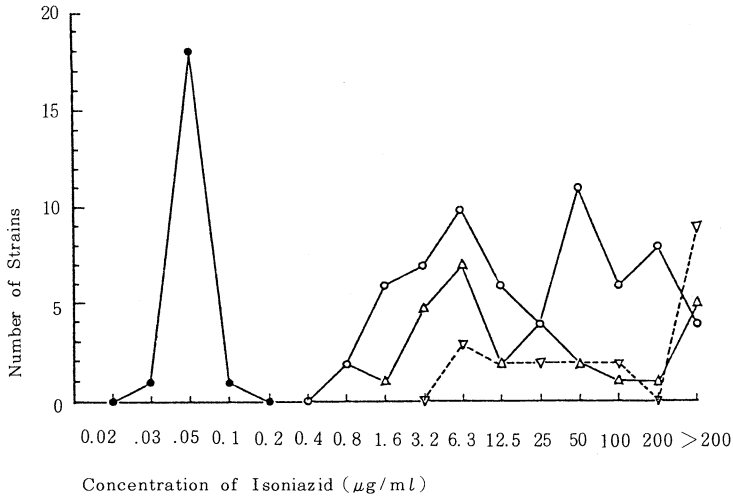


Fig. 1. Comparison of the minimal inhibitory concentrations of isoniazid against 20 strains of *M. tuberculosis* (●-●), 64 strains of *M. avium* complex (○-○), 30 strains of *M. scrofulaceum* (△-△), and 20 strains of *M. fortuitum* (▽-▽).

緒言

Isoniazid (INH) と ethambutol (EB) は、ともに、抗結核剤としては高い評価を受けている薬剤であるが、非定型抗酸菌症の治療薬としての評価は定まっていない。特に、前者の INH については、ほとんど無効というのが一般的な通念である。わずかに、*Mycobacterium xenopi* が、例外的に、比較的高い感受性を示すことが知られている¹⁾²⁾。非定型抗酸菌の EB 感受性を検した水野ら³⁾は、*M. kansasii* が *M. tuberculosis* に次いで EB 感受性が高いことを観察するとともに、EB 感受性が *Mycobacterium avium* と *M. nonchromogenicum*-*M. terrae* の鑑別に使えることを示唆した。つづいて、1970 年に、東村⁴⁾は、Group II および Group III の病原性抗酸菌、*M. avium* complex, *M. xenopi* および *M. scrofulaceum* が、大部分、EB 5 µg/ml に耐性であるのに対して、非病原性抗酸菌、*M. nonchromogenicum*-*M. terrae*-*M. triviale* complex, *M. gastri* および *M. gordonae* の大部分の株は、これに感受性があることを報告した。また、Meissner⁵⁾は、EB の *M. kansasii* に対する阻止濃度は、Löwenstein-Jensen 培地で 1~2 µg/ml, *M. avium* に対する阻止濃度は 8~16 µg/ml であったと述べている。

臨床的には、INH が治療に有効であったとする報告はない。EB については、Harris et al.⁶⁾が、*M. kansasii* 症の治療に RFP と併せて INH と EB を使用す

ることをすすめているが、判然とした臨床根拠は示されていない。Banks et al.⁷⁾も、また米国胸部学会⁸⁾も、*M. kansasii* 症の治療に RFP と EB または RFP+EB +INH を使用することをすすめているが、その根拠は示されていない。*M. avium* complex 症の治療にも、EB は頻々使用されているが、その臨床効果は明らかでない^{9)~11)}。

以上のように、非定型抗酸菌症の治療薬としての INH および EB の役割は、はなはだ不透明である。本報では、*in vitro* 感受性の面から、INH および EB の役割を明らかにしようとした。

実験方法

使用した菌株は、原則として、感染症を起こした患者の喀痰その他から、抗結核剤投与前に分離し、本研究室で同定した抗酸菌で、その菌種および分離源については、前報¹²⁾に記した。感受性試験の方法も、前報の rifampicin を INH または EB に代えただけである。本報で使用した INH (塩野義製薬、大阪) または EB (科研化学、東京) は、蒸留水に溶解し、その 1 容を、滅菌前の「1% 小川培地」100 容に加えて所要の濃度を得た。検査に使用した INH の濃度は、200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1, 0.05, 0.03, 0.02, 0.01, および 0 µg/ml, EB の濃度は、50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1 および 0 µg/ml であった。

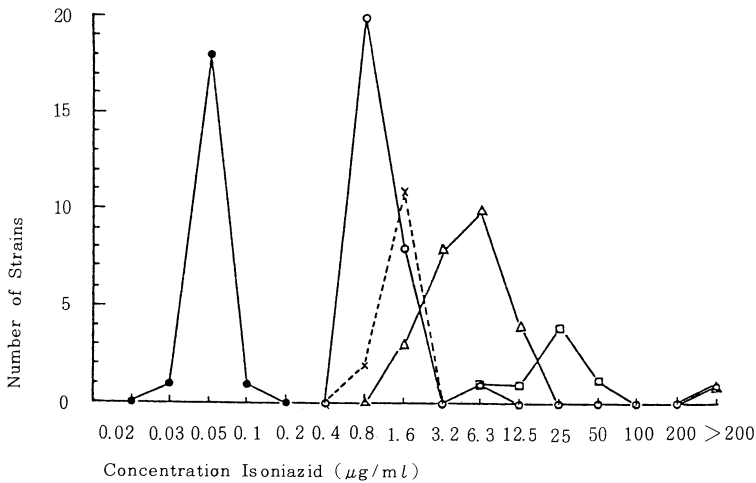


Fig. 2. Comparison of the minimal inhibitory concentrations of isoniazid against 20 strains of *M. tuberculosis* (●—●), 30 strains of *M. kansasii* (○—○), 26 strains of *M. marinum* (△—△), 13 strains of *M. malmoense* (x---x), and 7 strains of *M. simiae* (□—□).

実験成績

INH感受性の成績をFig. 1~3に、EB感受性の成績をFig. 4~6に示した。感受性は、最低発育阻止濃度(MIC)として表示してある。また、各図に、比較のために、*Mycobacterium tuberculosis* 20株の感受性分布を示した。

INH感受性

Mycobacterium avium complex 64株および *M. scrofulaceum* 30株のMICは、いずれも0.8~>200 µg/mlの間に広く分布した。また、*M. fortuitum* 20株のそれも6.3~>200 µg/mlの間に分布した(Fig. 1)。これに対して、*M. kansasii* 30株に対するMICは、0.8~1.6 µg/mlの極く狭い範囲に分布した(例外1株)。*M. marinum* 26株のMICも、1.6~12.5 µg/mlの狭い範囲に分布した(例外1株)。*M. malmoense* 13株のMICも0.8~1.6 µg/mlの狭い領域にとどまる。*M. simiae* 7株のMICは、6.3~50 µg/mlの間に分布した(Fig. 2)。*M. szulgai* 23株のMICは、0.2~0.8 µg/ml、*M. xenopi* 12株のMICは、0.1~0.4 µg/mlであり、*M. tuberculosis* 20株のMIC分布0.03~0.1 µg/mlよりは高かったが、他の抗酸菌と比較するとはなはだ低い範囲に分布した(Fig. 3)。*M. nonchromogenicum* 20株のMICは、50~>200 µg/mlと *M. fortuitum* なみに高く、*M. gordonae* のMICは、0.8~50

µg/mlの広い範囲に分布し、この点では、*M. avium* complex および *M. scrofulaceum* と類似した。

EB感受性

M. tuberculosis 20株に対するMICは、0.8~3.13 µg/mlに分布した。これに対し、*M. avium* complex 64株に対するMICは、0.8~>50 µg/mlの広い間に分布したが、MICの中央値は12.5 µg/mlであった。*M. tuberculosis* に対するMICの中央値は、3.13 µg/mlであった。*M. scrofulaceum* 30株のMIC分布も1.6~50 µg/mlで、*M. avium* complexのMIC分布と近似していた。*M. fortuitum* のMICは、6.3~>50 µg/mlであった(Fig. 4)。*M. kansasii* 30株に対するMICは、0.8~12.5 µg/ml、*M. marinum* 26株のMICは、0.8~12.5 µg/mlであり、中央値はほぼ *M. tuberculosis* の中央値3.13 µg/mlと重なった。*M. malmoense* に対するMICは、1.6~25 µg/mlで、これより高いところに分布し、*M. simiae* 7株のそれは、6.3~25 µg/mlと、さらにやや高いところに分布した(Fig. 5)。*M. szulgai* 23株に対するMICは、0.4~3.2 µg/mlで、*M. tuberculosis* よりも低く、*M. nonchromogenicum* のMICは、0.4 µg/mlで最も低かった。*M. gordonae* 30株に対するMICは、0.8~6.3 µg/mlであり、*M. xenopi* に対するそれは、3.2~12.5 µg/mlであった(Fig. 6)。

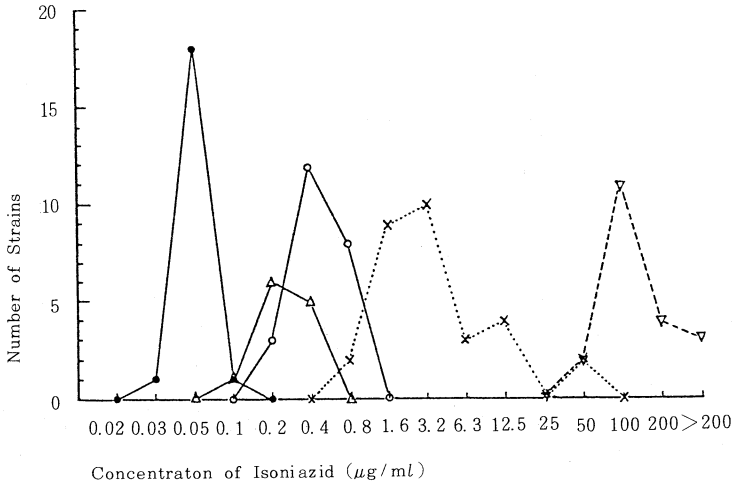


Fig. 3. Comparison of the minimal inhibitory concentrations of isoniazid against 20 strains of *M. tuberculosis* (●—●), 23 strains of *M. szulgai* (○—○), 12 strains of *M. xenopi* (△—△), 20 strains of *M. nonchromogenicum* (▽—▽), and 30 strains of *M. goodii* (×—×).

考 察

化学療法を受ける前の肺結核患者20名から分離した *M. tuberculosis* 20株に対する INH の MIC は、0.03 ~ 0.1 µg/ml、EB の MIC は、0.8 ~ 3.2 µg/ml である。このうち、EB については、EB に対する MIC 3.2 µg/ml を有効性を期待しうる感受性とすることにまず問題はないであろう。ちなみに、EB 1g 内服で得られる血中濃度は、おおよそ 5 µg/ml (最高値) であるといわれている¹³⁾¹⁴⁾。したがって、EB の MIC 3.2 µg/ml をもって EB 有効性の臨界濃度としてもよからう。

しかし、INH については問題がある。上記の INH の MIC 0.03 ~ 0.1 µg/ml の値は、INH の血中濃度に比例してかなり低い。INH の血中濃度は、通常の服用量 (3 ~ 5 mg/kg) で 2 ~ 9 µg/ml であるといわれている。INH の血中濃度は、INH の代謝に個人差があり、rapid inactivator で 2 µg/ml、slow inactivator では 8 ~ 9 µg/ml に達するといわれる^{15)~20)}。このような血中濃度水準からみると、INH の有効性を示す MIC として、1 µg/ml (本報の研究で使用した濃度としては、0.8 µg/ml) をとってよいのではないと思われる。

しかし、このように、血中濃度とのからみあいだけで、有効性を推定してよいのかどうか、大きな問題である。肺結核の場合で考えてみても、INH 0.1 µg/ml 耐性菌が出現すれば、INH の臨床効果は著減するといわれる²¹⁾。INH の血中濃度が 1 µg/ml 以上あれば、まだ、

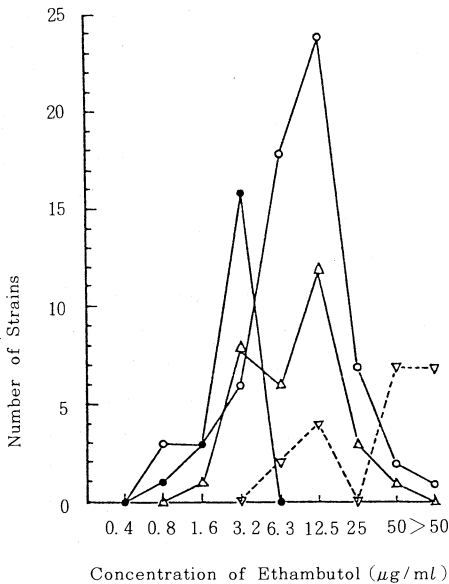


Fig. 4. Comparison of the minimal inhibitory concentrations of ethambutol against 20 strains of *M. tuberculosis* (●—●), 64 strains of *M. avium complex* (○—○), 30 strains of *M. scrofulaceum* (△—△), and 20 strains of *M. fortuitum* (▽—▽).

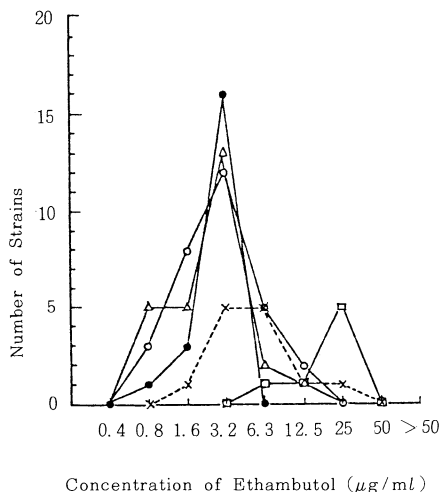


Fig. 5. Comparison of the minimal inhibitory concentrations of ethambutol against 20 strains of *M. tuberculosis* (●—●), 30 strains of *M. kansasii* (○—○), 26 strains of *M. marinum* (△—△), 13 strains of *M. malmoense* (×—×), and 7 strains of *M. simiae* (□—□).

INHが利いてもよいはずであるのにである。また、これと関連して、INHをいくら使用しても耐性度が0.1 µg/ml以上に上昇しない場合がある²²⁾。このように、*M. tuberculosis*のINH耐性については不明のことが多く残っている。一方では、*M. avium* complex 肺感染症にINHを投与した場合、はじめ12.5 µg/mlであったMICが、200 µg/mlに上昇した例が観察されている²³⁾。

現象としては、この方がむしろ納得がゆく。理論的には、薬剤中における低耐性菌と高耐性菌の発育速度の差によって、血中濃度をはるかに超える高耐性菌の集団ができてしまうはずである²⁴⁾。いま、上に述べたような現象は、*M. tuberculosis*に対するINHの作用機作と、*M. avium* complexに対する作用機作とが異なっていることを示唆している。もし、そうであれば、*M. tuberculosis*に対するMICを基にして、他の抗酸菌に対するINHの有効性を考えることの根拠ははなはだ心細いことになる。このような難点を承知しつつも、このような比較を行ってみるのは、暗闇の中に光を求めるわれわれの願望の一つである。以下、このような問題点があることを承知しつつ、一応の比較考察を試みる。

まずINHについて考えてみれば、*M. tuberculosis*のINH感受性と比較すると、他の抗酸菌の感受性ははるかに低い。しかし、その中で、*M. xenopi*と*M.*

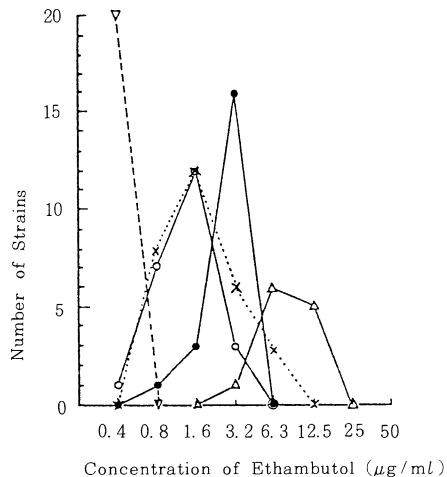


Fig. 6. Comparison of the minimal inhibitory concentrations of ethambutol against 20 strains of *M. tuberculosis* (●—●), 23 strains of *M. kansasii* (○—○), 12 strains of *M. xenopi* (△—△), 20 strains of *M. nonchromogenicum* (▽—▽), and 30 strains of *M. gordonae* (×—×).

*szulgai*の感受性は、かなり高い。*M. xenopi*のINH感受性が高いことについては、すでに報告がある¹⁾²⁾。しかし、*M. szulgai*については、Marks, Jenkins and Tsukamura²⁵⁾の最初の報告にも、ただ、*M. tuberculosis*を標準とすると、INHに耐性と記されている。しかし、*M. szulgai*は、ほとんど*M. xenopi*と匹敵するくらいINHに対して感受性が高い。この2者に対しては、INHが臨床的にも奏功する可能性があると思われる。また、最近、Tsukamura²³⁾は、*M. avium* complexのINH感受性が、INHの投与によって低下することを観察している。この所見は、INHの投与が*M. avium* complexに対して無効ではないことを示唆している。いま、仮に、INHのMICが0.8 µg/ml以下の株の比率を計算してみると、Tableのごとくなる。このような見方をすれば、INHの効果は、*M. xenopi*、*M. szulgai*のみならず、*M. kansasii*に対しても期待できることになる。

EBについて、EBの有効性を期待できる境界線をMIC 3.13 µg/ml以下(*M. tuberculosis*の感受性)とみなすと、この範囲に入る株の比率は、Tableのごとくなる。病原性抗酸菌では、*M. szulgai*の全株(100%)に有効性が期待でき、次いで、*M. marinum*の88%、*M. kansasii*の77%に効果が期待できる。*M. avium* complexに対しては、19%の株に有効性が

Table Percentages of Strains of Various Mycobacterial Species Susceptible to Critical Concentrations of Isoniazid and of Ethambutol

Species	No. of strains	Percentage of strains susceptible to :	
		Isoniazid 0.8 $\mu\text{g/ml}$	Ethambutol 3.13 $\mu\text{g/ml}$
<i>M. tuberculosis</i>	20	100	100
<i>M. avium</i> complex	64	3	19
<i>M. fortuitum</i>	20	0	0
<i>M. gordonae</i>	30	7	90
<i>M. kansasii</i>	30	67	77
<i>M. malmoense</i>	13	15	46
<i>M. marinum</i>	26	0	88
<i>M. nonchromogenicum</i>	20	0	100
<i>M. scrofulaceum</i>	30	7	30
<i>M. simiae</i>	7	0	0
<i>M. szulgai</i>	23	100	100
<i>M. xenopi</i>	12	100	8

The critical concentration for isoniazid was determined considering the blood concentrations of isoniazid, which were much higher than the minimal inhibitory concentration for *M. tuberculosis*. The critical concentration for ethambutol is equal to the minimal inhibitory concentration for *M. tuberculosis* and is a concentration attainable by the blood levels.

Each 0.02 ml-sample of bacterial suspensions (10-mg wet weight per ml), which were prepared from 10 day-old cultures (*M. tuberculosis*, 21 day-old and *M. fortuitum*, 3 day-old cultures) growing on Ogawa egg medium slants, was inoculated onto Ogawa egg medium containing no drug and containing various concentrations of isoniazid or ethambutol. The media inoculated were incubated at 37°C and the minimal inhibitory concentrations were determined after incubation for 14 days (*M. tuberculosis* and *M. xenopi* for 21 days and *M. fortuitum*, for 5 days).

期待できるにすぎない。非病原性菌の *M. nonchromogenicum*, *M. gordonae* は、前に東村⁴⁾が報告したごとく感受性が高い。

EBは、*M. kansasii* 症の治療に臨床的に使用され、奏功したとされているが、RFPと併用されているので⁶⁾⁷⁾、単独で効果があるかどうかは分かっていない。また、*M. malmoense* 感染症にも RFPと併用して若干の効果があつたとされている²⁶⁾。本報の結果から考えると、*M. kansasii* 症には、かなりの効果が期待できると思われるが、より有効なのは、*M. szulgai* 症と *M. marinum* 症であろう。

EBは、*M. avium* complex 症に、併用薬剤の一つとして、多くの研究者によって使用された^{27)~36)}。ただし、いずれも RFPを含む他薬剤との併用なので、果たして、EBが治療にいかほど役立っているかは知ることができない。しかし、Tsukamura and Ichiyama³⁶⁾の最近の報告によれば、SMまたはEVMよりも役割が軽いことが示唆されている。本報の成績でも、EBの奏功する症例は、約20%であると示唆される。

結 論

In vitro 感受性試験の結果からみると、INHの最低発育阻止濃度は、*M. tuberculosis* に対して、0.03~0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*M. xenopi* に対して、0.1~0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、*M. szulgai* に対して0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、*M. kansasii* に対して0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$ で、これらの抗酸菌に対して臨床適用時、ある程度有効であることが示唆された。*M. tuberculosis* に対するEBの最低発育阻止濃度は、0.8~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、この濃度域で発育阻止される菌株の比率は、*M. szulgai* 100%、*M. nonchromogenicum* 100%、*M. gordonae* 90%、*M. marinum* 88%、*M. kansasii* 77%、*M. malmoense* 46%、*M. scrofulaceum* 30%であった。これに対して、*M. avium* complexでは、菌株の19%が、この濃度で阻止されるにすぎなかった。

文 献

- 1) Schwabacher, H. : A strain of Mycobacte-

- rium isolated from skin lesions of a cold-blooded animal, *xenopus laevis*, and its relation to atypical acid-fast bacilli occurring in man, *J Hyg*, 57 : 57-67, 1959.
- 2) Gunnels, J. J. and Bates, J. H. : Characterization and mycobacteriophage typing of *Mycobacterium xenopi*, *Am Rev Respir Dis*, 105 : 388-392, 1972.
 - 3) 水野松司, 外山春雄, 束村道雄 : 種々の抗酸菌の ethambutol 感受性について, 特に *M. avium* と *M. terrae* の区別について, *日本細菌学雑誌*, 21 : 672~674, 1966.
 - 4) 束村道雄 : Ethambutol 耐性による病源性および非病源性抗酸菌 (Group II および Group III) の区別, *結核*, 45 : 237~240, 1970.
 - 5) Meissner, G. : Atypische Mycobakterien. Ihre bakteriologischen, klinischen und epidemiologischen Probleme, *Ergebnisse der Innere Medizin und Kinderheilkunde*, 20 : 36-88, 1963.
 - 6) Harris, G. D., Johanson, W. G. and Nicholson, D. P. : Response to chemotherapy of pulmonary infection due to *Mycobacterium kansasii*, *Am Rev Respir Dis*, 112 : 31-36, 1975.
 - 7) Banks, J., Hunter, A. M., Campbell, I. A. et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales, 1976-9 : review of treatment and response, *Thorax*, 38 : 271-284, 1983.
 - 8) American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases, *Am Rev Respir Dis*, 127 : 790-796, 1983.
 - 9) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, *Bulletin of International Union against Tuberculosis*, 51 : 257-261, 1976.
 - 10) Dutt, A. K. and Stead, W. W. : Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, *Am J Med*, 67 : 449-453, 1979.
 - 11) 喜多舒彦 : 非定型抗酸菌症の化学療法—特に *M. intracellulare* を中心として, *結核*, 54 : 543~546, 1979.
 - 12) 束村道雄 : 試験管内感受性試験からみた Rifampicin の非定型抗酸菌感染症に対する有効性の推定, *結核*, 64 : 453~458, 1989.
 - 13) 山本和男, 桜井 宏, 下村康夫他 : 2, 2'-(Ethylenediimino)-di-*l*-butanol の抗結核菌作用と臨床成績について, *日本胸部臨床*, 22 : 797~803, 1963.
 - 14) Place, V. A. and Thomas, J. P. : Clinical pharmacology of ethambutol, *Am Rev Respir Dis*, 87 : 901-904, 1963.
 - 15) Elmendorf, D. F. Jr., Cawthon, W. V., Muschenheim, C. et al. : The absorption, distribution, excretion, and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide (Nydravid) in man, *Am Rev Tuberc*, 65 : 429-442, 1952.
 - 16) Rubin, S. H., Dreker, L., Scheiner, J. et al. : Determination of blood levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid, *Dis Chest*, 21 : 439-449, 1952.
 - 17) Mark, H. J., Harrower, J. R. and Brown, W. B. : Isoniazid serum concentrations and total hemoglobin and methemoglobin values in tuberculous patients on two dosage regimens of isoniazid therapy, *Am Rev Tuberc*, 68 : 286-289, 1953.
 - 18) Peters, J. H. : Studies on the metabolism of isoniazid. I. Development and application of a fluorometric procedure for measuring isoniazid in plasma, *Am Rev Respir Dis*, 81 : 465-497, 1960.
 - 19) Price Evans, D. A., Storey, P. B., Wittstadt, F. B. et al. : The determination of the isoniazid inactivation phenotype, *Am Rev Respir Dis*, 82 : 853-861, 1960.
 - 20) Harris, H. W., Knight, R. A. and Selin, M. J. : Comparison of isoniazid concentrations in the blood of people of Japanese and European descent, *Am Rev Tuberc Pulm Dis*, 78 : 944-948, 1958.
 - 21) 国立療養所結核菌薬剤耐性共同研究班 : 結核化学療法における臨床的耐性の限界, *医療*, 14 : 76~81, 1960.
 - 22) 束村道雄 : SM, PAS, INH 耐性上限の個人差および routine 法耐性検査による完全耐性度の誤差について, *結核*, 35 : 704~708, 1960.
 - 23) Tsukamura, M. : Evidence that antituberculosis drugs are really effective in the treatment of pulmonary infection caused by *Mycobacterium avium* complex, *Am Rev Respir Dis*, 137 : 144-148, 1988.

- 24) Tsukamura, M. : Theoretical basis of multiple chemotherapy from bacteriological aspects, *Chemotherapy*, 7 : 157-160, 1959.
- 25) Marks, J., Jenkins, P. A. and Tsukamura, M. : *Mycobacterium szulgai* — a new pathogen, *Tubercle*, 53 : 210-214, 1972.
- 26) Banks, J., Jenkins, P. A. and Smith, A. P. : Pulmonary infection with *Mycobacterium malmoense*, a review of treatment and response, *Tubercle*, 66 : 197-203, 1985.
- 27) 喜多舒彦 : 非定型抗酸菌症の化学療法—特に *M. intracellulare* 症を中心として, *結核*, 54 : 543-546, 1979.
- 28) 下出久雄 : 非定型抗酸菌症の臨床的研究, 第13報, 多剤(4-5剤)併用療法による *M. intracellulare* 肺感染症の治療成績, *日本胸部臨床*, 40 : 669-676, 1981.
- 29) 束村道雄, 下出久雄, 喜多舒彦他 : *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床像, *結核*, 49 : 139-145, 1974.
- 30) Rosenzweig, D. Y. : Pulmonary infection due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex, Clinical feature and course in 100 consecutive cases, *Chest*, 75 : 115-119, 1979.
- 31) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, *Bull Int Union Tuberc*, 51 : 257-261, 1979.
- 32) Dutt, A. K. and Stead, W. W. : Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, *Am J Med*, 67 : 449-453, 1979.
- 33) Hunter, A. M., Campbell, I. A., Jenkins, P. A. et al. : Treatment of pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, *Thorax*, 36 : 326-329, 1981.
- 34) Ahn, C. H., Ahn, S. S., Anderson, R. A. et al. : A four-drug regimen for initial treatment of cavitary disease caused by *Mycobacterium avium* complex, *Am Rev Respir Dis*, 134 : 438-441, 1986.
- 35) Etkorn, E. T., Aldarondo, S., McAlister C. K. et al. : Medical therapy of *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary disease, *Am Rev Respir Dis*, 134 : 442-445, 1986.
- 36) Tsukamura, M. and Ichiyama, S. : Comparison of antituberculosis drug regimens for lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex, *Chest*, 93 : 821-823, 1988.