

原 著

Mycobacterium avium Complex に対する抗結核剤の試験管内併用効果

束 村 道 雄 ・ 矢 守 貞 昭

藤田学園保健衛生大学医学部微生物学教室

国立療養所中部病院呼吸器科

受付 平成元年7月20日

IN-VITRO COMBINED EFFECT OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS
ON *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX

Michio TSUKAMURA* and Sadaaki YAMORI

(Received for publication July 20, 1989)

In-vitro combined activity of antituberculosis drugs on *Mycobacterium avium* complex strain 13034 (serotype 18) was observed. A twofold dilution series of each drug was combined with 17 additional drugs and the control without drug. Each medium was inoculated by a 0.02 ml-sample of four different bacterial suspensions, original suspension (10 mg wet weight per ml) and its 10^{-5} , 10^{-6} and 10^{-7} suspensions, and incubated at 37°C for 28 days. The inoculation was made by a spiral loop that can deliver a 0.02 ml-sample by one inoculation. Since a total of media reached 6480 (1620 combinations \times 4 different suspensions), only one strain was investigated in this study. Inoculation size used for determining minimal inhibitory concentrations was adjusted to 20 to 80 colony-forming units per medium. This was obtained by inoculating 10^{-6} suspensions. The diameter of colonies was measured on media that were inoculated with 10^{-7} suspensions. Since 96% confidence limits of determining minimal inhibitory concentrations are between 1/4 to fourfold, decrease or increase of the minimal inhibitory concentration equal to or above this level was regarded as significant. Such significant change of the minimal inhibitory concentrations occurred in combinations of drugs is shown in Table 2. As shown in tables, no antagonism was observed. The combinations, in which significant decrease was seen, contained ethambutol, sulfadimethoxine and ethionamide. It was shown that these concentrations of the drugs cause marked delay of growth. In control medium, the diameter of colonies was 5-6 mm, whereas in media containing one of these drugs, it was 1 mm. Therefore, significant decrease of the minimal inhibitory concentration could be explained by overlap of growth-delaying effects. Only one exception was the combination of rifampicin and ethambutol. Although rifampicin used in combination (10 μ g/ml) did not change the growth rate (colony size), it decreased significantly the minimal inhibitory concentration of ethambutol. Therefore these two drugs were suggested to act synergistically. However, the meaning of *in-vitro* combination studies seemed to be meager, because clinical effectiveness of such combination remained never excellent.

* From the Department of Microbiology, Fujita-Gakuen Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-11 Japan.

Key words : *Mycobacterium avium* complex, Antituberculosis drugs, *In-vitro* combined effect

キーワード : *Mycobacterium avium* complex, 抗結核剤, 試験管内併用効果

緒 言

Mycobacterium avium complex 感染症の治療は、今日、呼吸器感染症の中で最も困難な問題といえよう。現在、本症は、抗結核剤の組合せによって治療されているが、十分な治療効果を得るに至っていない。抗結核剤が果たして有効であるのかという根本問題に対してすら疑念を懐く人々がいるが、最近の臨床研究の結果は、化学療法効果について肯定的な答えを示しつつある^{1)~3)}。また、化学療法と菌の抗結核剤感受性の関係も明らかになってきた¹⁾。

化学療法の併用効果の問題も重要な課題であるが、これについての試験管内 (*in vitro*) 併用効果は、まず、久世ほか⁴⁾によって研究された。久世などによれば、KM+INH+EB, SM+INH+EB, RFP+INH+EB の3者併用の「総合制菌力」は、単独よりまさるとしている。また、Zimmer et al.⁵⁾, Banks and Jenkins⁶⁾, Heifets et al.⁷⁾ は、RFP と EB の併用は、相乗効果があると報告している。

しかし、抗結核剤の併用効果 (*in vitro*) の問題は、かつて結核菌について論じられたように種々の問題点を含んでいる。併用効果は、通常、「相乗」(synergism)、「相加」(addition) および「拮抗」(antagonism) の3者に分類されているが、この定義自体も研究者によって、まちまちである。

1958年に、Tsukamura and Noda⁸⁾ は、結核菌に対する SM, INH, PAS の併用効果について、(1) 生菌単位に対する減少効果と、(2) 発育速度に対する遅延効果の2つの要素に分けて考えるべきであるとし、各薬剤が独立的に作用したとして期待される効果であれば、これを「相加」と考え、測定誤差を考慮しても、独立的作用以上の効果であれば、「相乗」、以下であれば、「拮抗」と考えるべきであるとした。

例えば、SM によって生菌単位が1/4に減少し、PAS によって、それが1/2に減少した場合、両者併用して $1/4 \times 1/2 = 1/8$ にとどまる場合は「相加」である。単独作用の場合よりも効果が増したといっても、併用によって特別な作用が生じたわけではないから、「相乗」と呼ぶべきではないというわけである。このような考えから、SM, INH, PAS の併用効果をみると、いずれの組合せも「相加」の範囲にとどまった。

ひるがえって、*M. avium* complex に対する併用効

果の問題を考えると、この場合は、結核菌の場合よりも複雑である。菌株一つとってみても、結核菌の場合は、感受性が比較的均一であるのに、*M. avium* complex の場合は極めて不均一である。抗結核剤の種類自体も数多いので、種々の菌株について、定量的な実験を行うことは事実上不可能である。

われわれは、この研究で、化学療法開始前に分離したにもかかわらず、比較的感受性が低い1株を選んで実験を行うことにした。ただ1株の実験でも、予備実験を含め10,000本の培地を必要とした。1株ではあるが、併用効果を定量的方法で観察したので、ここに報告する次第である。

〔注〕本実験では、抗結核剤について、次の略号を使用した。

RFP … Rifampicin ; INH … Isoniazid ; EB … Ethambutol ; SM … Streptomycin sulfate ; EVM … Enviomycin sulfate ; TH … Ethionamide ; MC … Minocycline hydrochloride ; SX … Sulfadimethoxine ; CS … Cycloserine.

実験方法

使用菌株は、*Mycobacterium avium* complex 13034株(血清型18)である。肺感染症を起こした患者から、治療開始前に分離された。分離後、単個集落を分離し、これを継代したものを被検株とした。使用培地は、「1%小川培地」である。使用した抗結核剤は、RFP (Lepetit, Milano), INH (塩野義製薬), EB (科研化学), TH (塩野義製薬), SM (明治製菓), EVM (東洋醸造), CS (明治製菓), MC (日本レダリー), SX (中外製薬) の9種類である。この中で、RFP と SX はまず propylene glycol に溶解し、他は蒸留水に溶解して、その1容量を滅菌前の小川培地100容量に添加することにより所要の濃度を得た。培地は7ml ずつ165 × 16.5 mm の試験管に分注し、90°C 60分間滅菌することにより斜面培地とした。

使用した薬剤濃度は、各薬剤について単独2倍希釈列(10本1組)を作り、これに18種(対照と併用薬剤17種)の併用薬剤を組合せた。

各薬剤の濃度は、次のとおりとした。EVM, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.2, 1.6, 0 μg/ml ; RFP, SM, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.2, 1.6, 0.8, 0 μg/ml ; EB, SX, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.2,

1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0 $\mu\text{g/ml}$; MC, 25, 12.5, 6.25, 3.2, 1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1, 0 $\mu\text{g/ml}$; INH, TH, CS, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0.08, 0 $\mu\text{g/ml}$.

以上の2倍希釈列の各々に、次の併用薬剤を組合せて培地を作った。すなわち、対照(添加併用薬剤なし)、RFP 5および10 $\mu\text{g/ml}$, INH 0.1および0.2 $\mu\text{g/ml}$, EB 0.5および1 $\mu\text{g/ml}$, SM 5および10 $\mu\text{g/ml}$; EVM 10および20 $\mu\text{g/ml}$, TH 5および10 $\mu\text{g/ml}$, SX 0.5および1 $\mu\text{g/ml}$, MC 1 $\mu\text{g/ml}$, CS 0.5および1 $\mu\text{g/ml}$ (計18種)。この併用薬剤濃度は、予備実験でえたMIC値をやや下回る値とするように設定したのであるが、実際はMICの2/3~1/5となった。ただし、RFPのMICは100 $\mu\text{g/ml}$ であったので、常用量でえられる最高血中濃度の10 $\mu\text{g/ml}$ およびその半値とした。

培地の組合せは、基本薬剤が9種、この2倍希釈列10本組を用いたので合計90種、これに上記の併用薬剤18種を組合せたので、培地の種類は合計 $90 \times 18 = 1,620$ 種となった。この1,620種の培地に、4濃度の菌液を接種したので、使用培地の総計は $1,620 \times 4 = 6,480$ 本となった。

被検株を小川培地に37°C 10日間培養した後、発育した集落を取ってガラス玉コルベン中で5分間均一化した後、0.1% Tween 80水溶液に10 mg/ml (湿菌量)の濃度に浮遊させた。この菌液を原液(10⁰希釈液)とし、これを10倍希釈して10⁻⁷に至った。接種には、10⁰, 10⁻⁵, 10⁻⁶および10⁻⁷の4種の菌液を用いた。各菌液の0.02 mlを渦巻白金耳で1白金耳ずつ培地斜面に接種した後、底に3 mmの切れ目のあるダブルゴム栓を覆せ、37°Cに28日間培養した後、発育を観察した。最小発育阻止濃度(MIC)は、対照培地に20~80集落を示した接種液を用いた実験で決定した。接種生菌単位(colony-forming units)は、培地当たり平均 52 ± 15 (range 20~80)であった。この接種量は10⁻⁶菌液で得られた。このMICの測定法は、前に報告した“actual count”法⁹⁾¹⁰⁾である。判定は極めて明瞭に行いえた。添加薬剤の発育速度に及ぼす影響は、10⁻⁷菌液接種の組で、集落の直径を測定することにより推定した。

なお、参考までに、10⁰菌液接種(培地当たりの接種量は、約 50×10^6 生菌単位)の際のMICも測定した。この場合は、2倍希釈列で急に発育量が著減する濃度(discriminative drug concentration)をもってMICとした。この濃度は、1段階低い濃度では豊富な菌膜状発育がみられるのに、この濃度に至るとほとんど完全阻止またはそれに近い阻止がみられる濃度で、実際的にはあまり迷うことなく決定できた。

“Actual count”法の測定誤差は、各薬剤について10

回MICを測定し、その誤差を計算した。10回の実験で平均8回までが同じ値を示し、1~3回で上下1段階の変動がみられた。したがって、平均値の上下1段階の測定誤差が起こる確率は平均0.2、2段階の上下変動が起こる確率は $0.2 \times 0.2 = 0.04$ とみられる。したがって、併用薬剤の使用によってMICが1/4以下に低下した場合は、おおよそ危険率0.04で併用薬剤の効果とみなせられると思われた。

本実験では、上述のごとく、菌の希釈には0.1% Tween 80水溶液を用いた。Hui et al.¹¹⁾によれば、抗酸菌はTween 80に接触することによりRFP感受性が増加するという。しかしながら、われわれの実験(未発表)によれば、そのような事実はまったくない。ただし、Tween 80は燐酸の存在で、抗酸菌に殺菌的に作用する¹²⁾。このため、Tween 80処理により生菌単位が減少すると、一見、感受性が増加したごとくみえる。しかし、“actual count”法で接種生菌単位を揃えたと感受性は変わっていないことが分かった。本報に用いた0.1% Tween 80水溶液のように、燐酸を含まない場合は、接種に用いるまでの数時間の間には、生菌単位が減ることはない。

実験成績および考察

抗結核剤RFP, INH, EB, SM, EVM, TH, SX, MC, CSと種々の薬剤を併用した場合の上記抗結核剤のMIC値をTable 1に示す。表のMIC値は、いずれも“actual count”法(接種生菌単位(colony-forming units)20~80, 平均50でMICを測定する方法)で測定した。この方法の測定誤差から、2段階以上のMIC値の変化は有意と思われる。併用によりMIC値が有意に変化したのは、次の場合であった。

(1) RFPと併用して、RFPのMICを低下させたのは、EB(0.5および1 $\mu\text{g/ml}$)またはSX(1 $\mu\text{g/ml}$)の併用であった。

(2) INHと併用して、INHのMIC値を下げたのは、TH(10 $\mu\text{g/ml}$)またはSX(1 $\mu\text{g/ml}$)の併用であった。

(3) EBと併用して、EBのMIC値を下げたのは、RFP(5および10 $\mu\text{g/ml}$)のみであった。

(4) SMと併用して、SMのMIC値を下げたのは、EB(1 $\mu\text{g/ml}$), EVM(10および20 $\mu\text{g/ml}$), TH(10 $\mu\text{g/ml}$)またはMC(1 $\mu\text{g/ml}$)の併用であった。

(5) EVMと併用して、EVMのMIC値を下げたのは、EB(1 $\mu\text{g/ml}$)またはTH(10 $\mu\text{g/ml}$)の併用であった。

(6) THと併用して、THのMICを下げた併用薬剤はなかった。

(7) SXと併用して、SXのMIC値を下げた併用薬

Table 1. Minimal Inhibitory Concentration of Antituberculosis Drugs When Used Alone and in Combination with Another Drug

	Drug used in combination ($\mu\text{g/ml}$)																	
	None	RFP 5	RFP 10	INH 0.1	INH 0.2	EB 0.5	EB 1.0	SM 5	SM 10	EVM 10	EVM 20	TH 5	TH 10	SX 0.5	SX 1.0	MC 1.0	CS 0.5	CS 1.0
RFP	100			100	100	6.3	0.8	100	100	100	100	50	50	50	6.3	100	100	100
INH	0.63	0.32	0.63			0.32	0.32	0.63	0.63	1.25	0.32	0.32	0.16	0.63	0.16	0.63	0.63	0.63
EB	1.6	0.4	0.4	1.6	3.2			1.6	0.8	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6
SM	50	50	50	25	25	25	12.5			12.5	12.5	25	12.5	50	50	12.5	50	50
EVM	50	25	25	50	50	25	12.5	25	25			100	12.5	50	50	50	50	50
TH	25	25	12.5	25	25	25	25	25	25	25	25			25	12.5	25	25	25
SX	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.2	3.2	3.2	1.6	3.2	1.6	3.2	0.8			0.8	0.8	0.8
MC	25	25	25	25	25	25	3.2	25	25	25	12.5	50	12.5	25	0.1		25	25
CS	10	20	5	10	10	5	0.16	10	10	5	5	5	5	5	5	5		

The minimal inhibitory concentration was determined in Ogawa egg medium after incubation at 37°C for 28 days.

The size of inoculation used for each medium was 20-80 colony-forming units and the minimal inhibitory concentration was determined as the lowest concentration in which the growth was completely inhibited.

Table 2. Combinations of Drugs, in Which the MIC of Drugs Shown in the Left Column Was Decreased to 1/4 or Less in Combination with the Drugs Shown in the Upper Row

	RFP 5 $\mu\text{g/ml}$	RFP 10 $\mu\text{g/ml}$	EB 0.5 $\mu\text{g/ml}$	EB 1.0 $\mu\text{g/ml}$	EVM 10 $\mu\text{g/ml}$	EVM 20 $\mu\text{g/ml}$	TH 10 $\mu\text{g/ml}$	SX 1.0 $\mu\text{g/ml}$	MC 1.0 $\mu\text{g/ml}$
RFP			6.3	0.8				6.3	
INH							0.16	0.16	
EB	0.4	0.4							
SM				12.5	12.5	12.5	12.5		12.5
EVM				12.5			12.5		
TH									
SX									
MC				3.2				0.1	
CS				0.16					

剤はなかった。

(8) MCと併用して、MCのMIC値を下げたのは、EB ($1\mu\text{g/ml}$) またはSX ($1\mu\text{g/ml}$) であった。

(9) CSと併用して、CSのMIC値を下げたのは、EB ($1\mu\text{g/ml}$) の併用のみであった。

以上の結果を読みやすくするために、併用によりMIC値が2段階以上下がった (MICが1/4以下になった) 場合をTable 2に再掲した。一方、併用によりMIC値が有意に上昇したと思われる場合、すなわち、「拮抗」の現象は観察されなかった。

Table 2の組合せの中で、併用によりMIC値が1/8以下に下がったのは、RFP+EB, RFP+SX, MC+EB, MC+SX, CS+EBの5組合せであった。この5者を見ると、EB ($1\mu\text{g/ml}$) またはSX ($1\mu\text{g/ml}$) のいずれかが含まれている。この濃度は、いずれもMIC

値の2/3で、添加併用濃度としては最も高い。

これらの濃度が、発育速度に及ぼす影響を 10^{-7} 菌液接種の集落直径でみると、対照培地 (薬剤なし) では、集落直径が5~6mmであるのに、EBまたはSX $1\mu\text{g/ml}$ 培地では、それが約1mmにすぎない。EB 0.5 $\mu\text{g/ml}$ またはSX 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 培地でも、集落直径は3~4mmで対照よりも小さい。すなわち、添加したEBまたはSXは、無影響ではなく、多少とも発育遅延作用があることが分かる。EBおよびSX以外で、他薬剤のMICを下げたものは、TH ($10\mu\text{g/ml}$) であるが、TH $10\mu\text{g/ml}$ でも、集落直径は、1mm前後と小さくなっており、THが発育遅延的に作用したと考えられる。

以上のようにみると、一見、著しくMIC値を下げた併用効果も、併用薬剤の発育遅延作用によると解釈して

説明できないことはない。すなわち、併用効果は、あくまで「相加」の範囲を出ないものと考えの方が妥当である。唯一の例外は、RFP 5 または $10\mu\text{g/ml}$ の併用で EB の MIC 値が $1/4$ に低下したが、この RFP 値では集落直径に影響はなかった。したがって、RFP+EB の併用に限っては、あるいは「相乗効果」が存在するのかもしれない。

以上のように、今回の研究で、抗結核剤の *M. avium* complex に対する併用効果は、一般に、相加的であるという結論を得た。唯一の例外は、RFP+EB の組合せで、この場合のみは、相乗効果の可能性がある。拮抗は認められなかった。しかながら、上述の結論は、今回使用した濃度についての結論であって、一般的に通用するかどうかは、なお詳細な検討を行わねばならない。その必要性は、次の例にみられる。

今回、この 13034 株に対する INH の MIC は、“actual count”法で $0.63\mu\text{g/ml}$ と測定された。したがって、併用薬剤としての INH の濃度は、 0.1 および $0.2\mu\text{g/ml}$ とした。そして、この濃度の INH は、発育速度に影響を与えず（集落直径不変）、また併用によって他の薬剤の MIC 値を上げることも、下げることもなかった。しかしながら、前報したように¹³⁾、INH の濃度を $1\mu\text{g/ml}$ とすると SX の発育阻止作用に対して拮抗効果がみられた。もちろん、“actual count”法のように、接種生菌単位が小さい場合は、INH によって発育は完全に阻止される。しかし、INH の *M. avium* complex に対する効果は、結核菌の場合と異なり、接種生菌単位を $10^6\sim 10^7$ にすると INH $1\mu\text{g/ml}$ 培地では豊富な発育が起こる。そして、このような条件下では、INH と SX との拮抗がみられた。

今回の実験で、RFP+EB の併用に相乗効果があることが示唆されたが、非定量的な実験ではあるが、Zimmer et al.⁵⁾、Banks and Jenkins⁶⁾ および Heifets et al.⁷⁾ によっても RFP+EB の相乗効果が報告されている。しかし、Ozenne et al.¹⁴⁾ によって報告されたような拮抗効果は認めることができなかった。先に述べたように、試験管内併用効果の問題は、実験方法自体にいろいろな問題点を含んでいる。これらは、抗酸菌学の基礎的問題としては興味があるが、果たして、臨床に有用であるのかどうかという点に関しては疑念を持たざるをえない。本報や他の著者によって示された RFP+EB の有用性も実際の臨床の面では、特に価値があるとは考えられないからである。最近のわれわれの臨床研究でも、RFP+EB の併用が特に有用である証拠は示されないからである²⁾³⁾。

最近のわれわれの研究の結果では、*M. avium* complex 感染症の難治性は、菌が自然に持つ抗結核剤抵抗性と、たとえ抗結核剤感受性があっても、抗結核剤に、

これに対する殺菌作用がない点にあることが示唆される（別報）。動物実験に示された化学療法のある程度の有効性が¹⁵⁾、必ずしも臨床で実現されない理由は、動物では空洞が形成されず菌がバラバラの状態で臓器に存在するのに対し、ヒトの病巣では、空洞内に集合して存在する点にあるのかもしれない。著者は、本症治療の基礎研究に対して非観的な見解を述べたが、決して基礎研究を否定するつもりはない。はじめから臨床研究を行うわけにはいかないのであるから、手はじめは、基礎研究から始めるほかはないからである。

最後に、“actual count”法で使用した接種菌量の 10^6 の接種量を用いて判定した結果に触れる。この実験では、併用により MIC 値が $1/8$ に低下したのは、RFP+EB、MC+SX、MC+EB の 3 つの組合せであった。RFP+EB の場合、RFP $10\mu\text{g/ml}$ と EB $1.6\mu\text{g/ml}$ で発育がほぼ完全に阻止された。この結果は、RFP 耐性の *M. avium* complex に対してさえ、RFP+EB が EB 単独よりも有効であることを示す。このような有効性が、臨床でみられるかどうかについて、われわれの臨床経験は、多くを期待しえないことを示している。しかし、化学療法なしで放置するよりも、治療をした方がよいという見解に対して多少とも支持を与える根拠となる。

結 論

M. avium complex 13034 株を用い、“actual count”法で最小発育阻止濃度（MIC）を測定して、種々の抗結核剤の組合せの併用効果を観察した。その結果を、発育速度（集落の大きさ）に対する影響を考えつつ判断すると、抗結核剤の組合せは、一般に相加的效果にとどまり、相乗も拮抗も認められなかった。唯一の例外は、RFP+EB の組合せで、この場合に限り、ある程度の相乗効果が期待された。

文 献

- 1) 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.
- 2) Tsukamura, M. and Ichiyama, S.: Comparison of antituberculosis drug regimens for lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex, Chest 93: 821-823, 1988.
- 3) Tsukamura, M., Ichiyama, S. and Miyachi, T.: Superiority of enviomycin or streptomycin over ethambutol in initial treatment of lung disease caused by *Mycobacterium*

- avium* complex, Chest 95 : 1056-1058, 1989.
- 4) 久世文幸, 武田貞夫, 前川暢夫 : 非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性 (Ⅲ), 結核, 52 : 331-338, 1977.
 - 5) Zimmer, B., DeYoung, D. R. and Roberts, G. D. : *In vitro* synergistic activity of ethambutol, isoniazid, kanamycin, rifampin, and streptomycin against *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, Antimicrob Agents Chemother, 22 : 148-150, 1982.
 - 6) Banks, J. and Jenkins, P. A. : Combined versus single antituberculosis drugs on the *in vitro* sensitivity patterns of non-tuberculous mycobacteria, Thorax, 42 : 838-842, 1987.
 - 7) Heifets, L. B., Iseman, M. D. and Lindholm-Levy, P. J. : Combinations of rifampin or rifabutin plus ethambutol against *Mycobacterium avium* complex, Am Rev Respir Dis 137 : 711-715, 1988.
 - 8) Tsukamura, M. and Noda, Y. : The mechanism of the combined effect of antituberculous drugs, Am Rev Tuberc Pulm Dis, 78 : 121-126, 1958.
 - 9) 束村道雄 : Kanamycin の耐性検査, 医学と生物学, 49 : 87-90, 1958.
 - 10) Tsukamura, M. : "Actual count" method for the resistance test of tubercle bacilli, Japan J Tuberc, 12 : 46-54, 1964.
 - 11) Hui, J., Gordon, N. and Kajioka, R. : Permeability barrier to rifampin in mycobacteria, Antimicrob Agents Chemother, 11 : 773-779, 1977.
 - 12) 束村道雄 : 燐酸存在下における Tween 80 の *Mycobacterium smegmatis* (獣調株) にたいする殺菌効果, 医学と生物学, 96 : 159-161, 1978.
 - 13) 束村道雄 : *Mycobacterium avium* complex に対する sulfadimethoxine の試験管内活性に関する知見補遺, Sulfadimethoxine と他抗結核剤との併用効果, 結核, 64 : 379-386, 1989.
 - 14) Ozenne, G., Morel, A., Menard, J. F., et al. : Susceptibility of *Mycobacterium avium* complex to various two-drug combinations of antituberculosis agents, Am Rev Respir Dis, 138 : 878-881, 1988.
 - 15) Kuze, F. : Experimental chemotherapy in chronic *Mycobacterium avium-intracellulare* infection of mice, Am Rev Respir Dis, 129 : 453-459, 1984.