

原 著

試験管内感受性試験の結果から考えられる抗酸菌症化学療法

東 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11月10日

CHEMOTHERAPEUTIC REGIMENS FOR NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTION BASED ON *IN-VITRO* SUSCEPTIBILITY TEST RESULTS

Michio TSUKAMURA* and Sadaaki YAMORI

(Received for publication November 10, 1989)

Treatment of nontuberculous mycobacterial infection should be carried out by the chemotherapeutic regimens most suitable for each species. We performed *in-vitro* susceptibility tests for various species and determined the probability in which the mycobacteria of each species are inhibited by blood concentrations attainable by the dosages usually used. From such determinations, the following regimens have been recommended: 1) *M. avium*-*M. intracellulare* complex, Rifampicin+Enviomycin+Ethambutol; 2) *M. kansasii*, Ofloxacin+Enviomycin+Rifampicin; 3) *M. szulgai*, Enviomycin+Ethambutol+Isoniazid; 4) *M. fortuitum*, Ofloxacin. The effectiveness of the treatment of the infection caused by *M. avium* complex is less than 15% even using the above regimen, while it is high in the treatment of infections caused by *M. kansasii* and *M. szulgai*. There are no effective regimens for the treatment of infection caused by *M. chelonae* or *M. simiae*. The above recommendations are useful in practice, because, at present, reliable susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria is not yet done commonly.

Key words : *In vitro* susceptibility testing, Mycobacterial infection, Chemotherapeutic regimens recommended

キーワードズ : 試験管内感受性検査、抗酸菌感染症、化学療法指針

緒 言

今日、結核菌以外の抗酸菌による肺感染症は、肺結核の約10%に達し、もはや無視できない疾患となっている¹⁾。ところで、結核以外の抗酸菌感染症(nontuberculous mycobacteriosis=NTM)の化学療法について

は、確たる指針がなく、治療は、先人の文献と各臨床医の個人的経験に基づいて行われているのが現状である²⁾。今までの臨床経験は、試験管内感受性検査の結果と、薬剤の臨床効果が、密接な関係があることを示している。例えば、感受性検査で、多くの抗結核剤に対して感受性を示す *Mycobacterium kansasii* や *M. szulgai* の感

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

染症は治癒しやすく、多くの薬剤に耐性を示す *M. avium* -*M. intracellulare* complex (MAI complex) の感染症は治癒し難い。難治の MAI complex 症の場合でも、比較的的感受性のある株の感染の方が治癒しやすいとされている³⁾。以上のような感受性と臨床効果の関連性を考えて、われわれは、種々の抗酸菌の感受性試験を行ってきた^{4)~7)}。今回は、その結果を踏まえて、NTM の治療に推薦すべき抗結核剤組み合わせを考えてみたい。

方 法

菌株および抗結核剤感受性試験の方法については、前に述べた^{5)~7)}。したがって、以下、直ちに、既報の結果を総合し、考察に入ることにする。

結 果

過去に行った感受性試験の、要約した結果を Table 1~8 に示す。

考 察

感受性試験の結果を、臨床効果と結びつけて考えるためには、通常の投与量で、抗結核剤が到達し得る血中濃度を知ることが必要である。これに関する先人の研究結果を、Table 9 に示す^{8)~20)}。

常識的に考えてみると、薬剤が感染症に有効であるためには、最小発育阻止濃度 (MIC) が、血中濃度よりも低くなければならない。また、MIC を考える場合、小川培地における薬剤活性の減弱も考える必要がある。例えば、INH や EB は、小川培地中で活性が下がることはないが、SM は 1/4、EVM、KM は 1/6、RFP は

1/16 に低下する³⁾。

結核菌の薬剤耐性の基準は、参考とはなるが、例えば、EVM 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性は、薬剤無効を示すと考えてよいが、それでは、100 $\mu\text{g/ml}$ 感受性であれば有効であるという証明はない。そこで、血中濃度と培地中の活性低下を考慮した上で、薬剤が有効と考えられる MIC の臨界濃度 (critical concentration) を次のように設定した。

RFP, 12.5 $\mu\text{g/ml}$; INH, 1 $\mu\text{g/ml}$; EB, 3.2 $\mu\text{g/ml}$; SM, 25 $\mu\text{g/ml}$; EVM, 25 $\mu\text{g/ml}$; KM, 25 $\mu\text{g/ml}$; TH, 12.5 $\mu\text{g/ml}$; Ofloxacin (OX), 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 。

例えば、ある菌株に対する RFP の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、INH の MIC が 1 $\mu\text{g/ml}$ 、EB の MIC が 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であったとすれば、RFP と INH は有効、EB は無効が期待されるとする。以上の臨界濃度は、必ずしも満足すべきものとはいえないが、一応、この水準で設定してみた。OX の有効率は、検査菌株数が異なるので、Table 8 に別に記入した。

以上決めた臨界濃度以下の MIC で発育を阻止できる菌株の%を、菌種別に示すと、Table 10 のごとくなる。これらの結果から、抗酸菌感染症の化学療法の regimen を考えると、有効率の高い薬剤を組み合わせた方が、より有効に決まっているので、有効率の高い順に、3 薬剤を菌種別に選んでみると、Table 11 のごとくなる。

化学療法は、単独では不十分で、3 剤またはそれ以上の組み合わせが望ましいことは、結核の治療の経験から考えてみても明らかである。しかし、結核菌と結核菌以外

Table 1. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Rifampicin against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of rifampicin ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	
<i>M. tuberculosis</i>	20			6	10	4						
<i>M. avium</i> complex	64	9	5	2	14	2	3	1	4	1	23	
<i>M. scrofulaceum</i>	30	6	1	1	7	7	2	4	1	1		
<i>M. fortuitum</i>	20										20	
<i>M. kansasii</i>	30		1	3	18	7	1					
<i>M. marinum</i>	26			2	5	9	6	3	1			
<i>M. malmoeense</i>	13					3	4	4	1	1		
<i>M. simiae</i>	7								1	6		
<i>M. szulgai</i>	23	1	1	1	1	5	5	5	4			
<i>M. xenopi</i>	12	3	3	1	4		1					
<i>M. nonchromogenicum</i>	20					3	1	5	7	3	1	
<i>M. gordonae</i>	30	1	10	8		6	1	1	1	2		

The minimal inhibitory concentrations were determined in Ogawa egg medium.

Table 2. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Isoniazid against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of isoniazid ($\mu\text{g/ml}$)														
		0.03	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	>200
<i>M. tuberculosis</i>	20	1	18	1												
<i>M. avium</i> complex	64						2	6	7	10	6	4	11	6	8	4
<i>M. scrofulaceum</i>	30						2	1	5	7	2	4	2	1	1	5
<i>M. fortuitum</i>	20									3	2	2	2			9
<i>M. kansasii</i>	30						20	8		1						1
<i>M. marinum</i>	26							3	8	10	4					1
<i>M. malmoense</i>	13						2	11								
<i>M. simiae</i>	7									1	1	4	1			
<i>M. szulgai</i>	23				3	12	8									
<i>M. xenopi</i>	12			1	6	5										
<i>M. nonchromogenicum</i>	20												2	11	4	3
<i>M. gordonae</i>	30						2	9	10	3	4	2	2			

Table 3. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Ethambutol against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of ethambutol ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	>50
<i>M. tuberculosis</i>	20		1	3	16					
<i>M. avium</i> complex	64		3	3	6	18	24	7	2	1
<i>M. scrofulaceum</i>	30			1	8	6	11	3	1	
<i>M. fortuitum</i>	20								10	10
<i>M. kansasii</i>	30		3	8	12	5	2			
<i>M. marinum</i>	26		5	5	13	2	1			
<i>M. malmoense</i>	13			1	5	5	1	1		
<i>M. simiae</i>	7					1	1	5		
<i>M. szulgai</i>	23	1	7	12	3					
<i>M. xenopi</i>	12				1	6	5			
<i>M. nonchromogenicum</i>	20		20							
<i>M. gordonae</i>	30	1	8	12	6	3				

の抗酸菌では、化学療法の効果は、同一には論じられない。耐性の出現も菌種によって異なるであろうし、殺菌作用も結核菌の場合とは違うであろうから、本当の効果を推定することは困難である。また、結核以外の抗酸菌症の場合、臨床研究の成績も、それほど豊富ではない。そこで、ここでは、抗結核剤の発育阻止力だけを考慮して、仮に、2剤を併用した場合の効果を推定してみる。

まず、MAI complexの場合、RFP 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止される菌株の割合は50%しかない。これと、次に有効率が高いはずのSMを組み合わせる場合、SMの有効率も30%であるから、RFPとSMの両方ともに感受性ある株の比率は、 $0.5 \times 0.3 = 0.15$ 、すなわ

ち15%と推定される。一方、*M. kansasii*の場合、OX, EVM, SM, RFPの有効率は、それぞれ、100, 87, 90, 97%であるから、SM-RFPの両方に感受性のある株の比率は、 $0.9 \times 0.97 = 0.87$ 、すなわち、87%の菌株は、両者に感受性があることになる。したがって、SM-RFPの併用でも、かなり有効であると期待される。OX-RFPを組み合わせる場合、同様に考えて、97%の症例で、両者が有効であることが期待できる。このように、2剤の有効率を出してみると、Table 11の右欄に示すとおりになる。

2剤有効率の最も低いのは、MAI complexで、15%でしかない。次いで、*M. scrofulaceum*で46%、*M.*

Table 4. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Streptomycin against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of streptomycin ($\mu\text{g/ml}$)							
		3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	>200
<i>M. tuberculosis</i>	20	3	11	6					
<i>M. avium</i> complex	64			10	9	24	10	10	1
<i>M. scrofulaceum</i>	30			6	5	8	6	2	3
<i>M. fortuitum</i>	20							2	18
<i>M. kansasii</i>	30			9	18	1	1		1
<i>M. marinum</i>	26			2	2	16	6		
<i>M. malmoense</i>	13			10	2	1			
<i>M. simiae</i>	7						1	1	5
<i>M. szulgai</i>	23			10	5	8			
<i>M. xenopi</i>	12		12						
<i>M. nonchromogenicum</i>	20			11	9				
<i>M. gordonae</i>	30			12	7	8	1	2	

Table 5. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Enviomycin against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of enviomycin ($\mu\text{g/ml}$)								
		3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>M. tuberculosis</i>	20			3	8	9				
<i>M. avium</i> complex	64	1	2	4	7	18	14	14	4	
<i>M. scrofulaceum</i>	30			2	6	17	5			
<i>M. fortuitum</i>	20						2	6	9	3
<i>M. kansasii</i>	30		1	7	18	4				
<i>M. marinum</i>	26		1	3	17	4	1			
<i>M. malmoense</i>	13		5	3	5					
<i>M. simiae</i>	7						1	4	1	1
<i>M. szulgai</i>	23	1	1	12	9					
<i>M. xenopi</i>	12			6	6					
<i>M. nonchromogenicum</i>	20			2	8	10				
<i>M. gordonae</i>	30	8	7	11	4					

marinum は 71%, *M. gordonae* は 90%, 他の *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. nonchromogenicum* では 97~100% である。このような推定の結果は、われわれの臨床経験とも一致する。MAI complex 感染症は難治のことが多いが、*M. kansasii* や *M. szulgai* 感染症は、ほとんど全例が容易に治癒しているのと、よく符合している。実際の化学療法では、最も有効率の高い薬剤を、可及的多く併用することが、最も望ましい治療法と思われる。

以上には触れなかったが、最も治療困難な感染症は、*M. simiae* および *M. chelonae* による感染症であろう。

M. simiae 感染症は、わが国では、まだ見つかっていないが、後者の *M. chelonae* 感染症は、稀ではあるが珍しくはない。*M. chelonae* 感染症の化学療法は、上述のように、有効なものがない。しかし、肺切除後の予後はよいし²⁰⁾、また、内科的治療によって容易に排菌が止まらないが、進行することはなく、予後は悪くはない²¹⁾。*M. fortuitum* も、最近まで、*M. chelonae* と並んで、抗結核剤に反応せず、難治感染症と思われていたが、Tsukamura⁴⁾によって、これが OX (ofloxacin) に感受性が高いことが見出され、実際の治療でも著効を奏することが分かった²²⁾。*M. fortuitum* に本当に有効

Table 6. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Kanamycin against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of kanamycin ($\mu\text{g/ml}$)								
		3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>M. tuberculosis</i>	20			1	7	12				
<i>M. avium</i> complex	64	1	3	4	7	12	13	10	11	3
<i>M. scrofulaceum</i>	30				3	16	10	1		
<i>M. fortuitum</i>	20				2	3	2	3	8	2
<i>M. kansasii</i>	30			1	2	17	6	3	1	
<i>M. marinum</i>	26		1		4	19	2			
<i>M. malmoense</i>	13	1	2	3	6	1				
<i>M. simiae</i>	7								3	4
<i>M. szulgai</i>	23			1	5	12	5			
<i>M. xenopi</i>	12			5	7					
<i>M. nonchromogenicum</i>	20				3	9	7		1	
<i>M. goodnae</i>	30	1	4	9	8	7	1			

Table 7. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Ethionamide against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of ethionamide ($\mu\text{g/ml}$)						
		6.3	12.5	25	50	100	200	>200
<i>M. tuberculosis</i>	20		9	10	1			
<i>M. avium</i> complex	64		5	13	11	19	8	8
<i>M. scrofulaceum</i>	30	24	4	2				
<i>M. fortuitum</i>	20		1	3	8	2		6
<i>M. kansasii</i>	30	10	19				1	
<i>M. marinum</i>	26	5	13	8				
<i>M. malmoense</i>	13		13					
<i>M. simiae</i>	7				7			
<i>M. szulgai</i>	23		10	11	2			
<i>M. xenopi</i>	12	12						
<i>M. nonchromogenicum</i>	20		9	8	3			
<i>M. goodnae</i>	30		5	8	7	10		

な薬剤は、現在、OXしかないが、OX1剤でも治療可能ではないかと期待している。

M. kansasii 感染症には、Table 11に示すごとく、OX-EVM+RFPの3者併用が望ましい。もし、これで臨床の手応え(排菌の減少および空洞の縮小)が思わしくなければ、直ちに、THとEBを追加すればよい。*M. szulgai* 感染症に対しては、EVM-EB-INHの3者併用療法が、最良と思われる。

最も大きい問題は、MAI complex 感染症である。これに対して、われわれは、確実に奏功する方法をもたないが、感受性試験の結果から、比較的有效率が高いと思われるのが、RFP-EVM-EBの3者併用療法であ

る。もちろん、このEVMの代わりに、SMまたはKMを使用してもよい。ただし、筆者は、KMの使用で難聴を来した苦い経験があるので、KMを使用しない。MAI complex 感染症は、長期の化学療法を行うことが多いので、安全のためにEVMまたはSM、特にEVMを使用することを推薦したい。

MAI complex 症の治療にRFPは欠かせないとして、これと組み合わせる薬剤の有効率を見ると、SM 30%、EVM 22%、EB 19%の順となる(Table 10)。SMがやや有利に見えるが、この%は、臨界濃度のとり方で動くので、3者の間に、大きい差はないと見てよい。ところで、われわれは、初回治療のMAI complex 感染症

Table 8. Distribution of Minimal Inhibitory Concentrations of Ofloxacin against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	Minimal inhibitory concentration of ofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)					Effectiveness probability (%)
		0.63	1.25	2.5	5.	10.	
<i>M. tuberculosis</i>	20	0	20	0	0	0	100
<i>M. avium</i> complex	50	0	7	31	9	3	14
<i>M. fortuitum</i>	20	10	10	0	0	0	100
<i>M. gordonae</i>	20	19	1	0	0	0	100
<i>M. kansasii</i>	20	2	18	0	0	0	100
<i>M. malmoeense</i>	16	1	4	11	0	0	31
<i>M. marinum</i>	30	1	12	10	7	0	43
<i>M. nonchromogenicum</i>	30	0	0	6	24	0	0
<i>M. scrofulaceum</i>	30	1	12	14	3	0	43
<i>M. simiae</i>	5	0	0	0	0	5	0
<i>M. szulgai</i>	24	0	7	12	5	0	29
<i>M. xenopi</i>	10	10	0	0	0	0	100

The percentages of the effectiveness probability are shown as the percentage of strains in each species, which are susceptible to $1.25 \mu\text{g/ml}$ or less concentrations of ofloxacin.

Table 9. Maximal Drug Concentrations in the Blood and the Critical Concentrations of Drugs Defined in the Present Study

Drug	Maximal drug concentration in the blood ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage	Critical concentration ^a ($\mu\text{g/ml}$)	Minimal inhibitory concentration for <i>M. tuberculosis</i> strains ($\mu\text{g/ml}$)
Rifampicin (RFP)	5 - 10	0.45 g oral ⁸⁾ ~ 10)	12.5	3.2 - 12.5
Streptomycin (SM)	30	1 g intramuscular ¹¹⁾	25	3.2 - 12.5
Ethionamide (TH)	3 - 6	0.25 g oral ¹²⁾	12.5	12.5 - 50
Isoniazid (INH)	2 - 5 ^b or 8 - 9 ^c	3 - 5 mg/kg oral ¹³⁾ ~ 15)	1	0.03 - 0.1
Ethambutol (EB)	2 - 5	25 mg/kg or 1 g oral ¹⁶⁾ 17)	3.2	0.8 - 3.2
Kanamycin (KM)	50	1 g intramuscular ¹⁸⁾	25	12.5 - 50
Enviomycin (EVM)	36	1 g intramuscular ¹⁹⁾	25	12.5 - 50
Ofloxacin (OX)	2 - 3	0.3 g oral ²⁰⁾	1.25	0.63 - 1.25

a: We defined the critical concentration as maximal concentration, in which the growth of mycobacteria is effectively inhibited in human body.

b: Rapid inactivators.

c: Slow inactivators.

の治療に対する次の3つの regimens の効果の比較を行った。その結果、RFP+EVM+INH と RFP+SM+INH の間に優劣はなかったが、RFP+EB+INH は前2者よりも劣っていた²³⁾²⁴⁾。本報で示した感受性試験の結果からみれば、この3つの regimens の間に効果の差はなさそうに見えるのに、上記の臨床成績の差は何故生じたのか。この説明は、殺菌作用の有無によってできるかもしれない。最近のわれわれの未発表成績によれば、感受性試験で比較的感受性が高い株に対し、SM と

EVM は、かなり強い殺菌作用を示した。しかし、RFP は、RFP の MIC $0.8 \mu\text{g/ml}$ というような株に対しても弱く、EB にいたっては、どの株に対してもまったく殺菌作用を示さなかった。治療効果の推定は、将来、殺菌作用も加えて行う必要があろう。

結 論

試験管内感受性試験の結果から、いかなる治療法が抗酸菌症の治療に有効かを推定した。*M. avium*-*M.*

Table 10. Percentages of Strains Susceptible to Critical Concentrations of Drugs

Species	No. of strains	Percentage of strains susceptible to critical concentration*						
		Rifampicin	Isoniazid	Ethambutol	Streptomycin	Enviomycin	Kanamycin	Ethionamide
<i>M. tuberculosis</i>	20	100	100	100	100	55	40	45
<i>M. avium</i> complex	64	50	3	19	30	22	23	8
<i>M. fortuitum</i>	20	0	0	0	0	0	10	5
<i>M. goodii</i>	30	83	7	90	63	100	73	17
<i>M. kansasii</i>	30	97	67	77	90	87	10	97
<i>M. malmoense</i>	13	23	15	46	92	100	92	100
<i>M. marinum</i>	26	62	0	88	15	81	19	69
<i>M. nonchromogenicum</i>	20	15	0	100	100	50	15	45
<i>M. scrofulaceum</i>	30	73	7	30	37	27	10	63
<i>M. simiae</i>	7	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. szulgai</i>	23	39	100	100	65	100	26	43
<i>M. xenopi</i>	12	92	100	8	100	100	100	100

* rifampicin, 12.5 µg/ml; isoniazid, 1 µg/ml; ethambutol, 3.2 µg/ml; streptomycin, 25 µg/ml; enviomycin, 25 µg/ml; kanamycin, 25 µg/ml; ethionamide, 12.5 µg/ml.

Table 11. Most Effective Regimens Considered from *In-vitro* Susceptibility Testing

Species	Regimen ^a	Effectiveness probability by use of senior two drugs ^b
<i>M. avium</i> - <i>M. intracellulare</i> complex	RFP (50) + SM (30) + EB (19)* ¹	15%
<i>M. kansasii</i>	OX (100) + RFP (97) + SM (90) or EVM (87)	97%
<i>M. szulgai</i>	EVM (100) + EB (100) + INH (100)	100%
<i>M. fortuitum</i>	OX (100)	
<i>M. nonchromogenicum</i>	EB (100) + SM (100) + TH (45)	100%
<i>M. scrofulaceum</i>	RFP (73) + TH (63) + SM (37)	46%
<i>M. xenopi</i>	OX (100) + EVM (100) + INH (100) + TH (100)	100%
<i>M. goodii</i>	EVM (100) + EB (90) + RFP (83)	90%
<i>M. marinum</i>	EB (88) + EVM (81) + RFP (62)	71%
<i>M. malmoense</i>	EVM (100) + TH (100) + EB (46)* ²	100%
<i>M. chelonae</i>	None	0%
<i>M. simiae</i>	None	0%

a : The numbers in brackets show the percentage of strains which are inhibited by the critical concentration of drug.

b : For example, in case of *M. avium* complex, $0.50 \times 0.30 = 0.15$ (15%)

* 1 Enviomycin may be substituted for streptomycin.

* 2 Streptomycin may be substituted for enviomycin.

intracellulare complex 感染症に対しては、RFP-SM-EBの組み合わせが最も有効と思われる。このSMをEVMに代えて、RFP-EVM-EBとしてもよい。しかし、この組み合わせでも、有効率は15%前後に止まろう。これに対して、*M. kansasii*症では、多くの薬

剤が有効で、特に、OX-RFP-EVM(またはSM)の組み合わせが奏功すると思われる。*M. szulgai*症では、EVM-EB-INHが奏功しそうである。*M. scrofulaceum*症には、RFP-TH-SMがよいと思われるが、有効率は高くない。*M. chelonae*症に対しては、有効

な薬剤はない。しかし、*M. fortuitum* 症に対しては、OXが奏功する。

文 献

- 1) 束村道雄, 喜多舒彦, 下出久雄他: 日本における非定型抗酸菌感染症の研究, 国療非定型抗酸菌症共同研究班 1986 年度報告, 非定型抗酸菌症は年々増加しつつある, 結核, 63: 493~499, 1988.
- 2) 日本結核病学会治療委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解, 結核, 62: 77~80, 1987.
- 3) 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.
- 4) Tsukamura, M.: *In vitro* antimycobacterial activity of a new antibacterial substance DL-8280. Differentiation between some species of mycobacteria and related organisms by the DL-8280 susceptibility test. Microbiol Immunol, 27: 1129-1132, 1983.
- 5) 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.
- 6) 束村道雄: 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, 結核, 64: 511~518, 1989.
- 7) 束村道雄: 試験管内感受性検査からみた Streptomycin, Kanamycin および Enviomycin の非定型抗酸菌症に対する臨床効果の推定, 結核, 64: 557~562, 1989.
- 8) Furesz, S., Scotti, R., Palanza, R. et al.: Rifampicin: a new rifamycin. 3. Absorption, distribution, and elimination in man, Arzneimittel-Forschung, 17: 534-537, 1967.
- 9) Porven, G. et Canetti, G.: Les taux de rifampicine dans le sérum de l'homme, Rev Tuberc Pneumol, 32: 707-716, 1968.
- 10) Verbist, L., and Gyselen, A.: Antituberculous activity of rifampicin *in vitro* and *in vivo* and the concentrations attained in human blood, Am Rev Respir Dis, 98: 923-932, 1968.
- 11) Black, H. R., Griffith, R. S. and Peabody, A. M.: Absorption, excretion and metabolism of capreomycin in normal and diseased states, Ann New York Acad Sci, 135: 974-982, 1966.
- 12) Rist, N.: L'activité antituberculeuse de l'éthionamide (L'alpha-ethyl-thioisonicotinamide ou 1314Th). Étude expérimentale et clinique, Adv Tuberc Res, 10: 69-126, 1960 (Karger, New York).
- 13) Elmendorf, D. F., Cawthon, W. V., Muschenheim, C. et al.: The absorption, distribution, excretion, and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide (Hydrazid) in man, Am Rev Tuberc, 65: 429-442, 1952.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Place, V. A. and Thomas, J. P.: Clinical pharmacology of ethambutol, Am Rev Respir Dis, 87: 901-904, 1963.
- 17) 山本和男, 桜井 宏, 下村康夫他: 2, 2'-(Ethylenediimino)-di-1-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.
- 18) 市川篤二, 堀内誠二, 新島端夫他: カナマイシンによる尿路感染症の治療, 内科, 1: 423~427, 1958.
- 19) Miyake, A., Ishikawa, H., Suzuki T. et al.: The assay methods of tuberactinomycin-N in body fluid, 東洋醸造株式会社研究所年報, 1970.
- 20) Tsukamura, M., Nakamura, E., Yoshii, S. et al.: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 131: 352-356, 1985.
- 21) Tsukamura, M., Nakamura, E., Kurita, I. et al.: Isolation of *Mycobacterium cheilonei* subspecies *chelonei* (*Mycobacterium borstelense*) from pulmonary lesions of 9 patients, Am Rev Respir Dis, 108: 683-685, 1973.
- 22) Ichiyama, S. and Tsukamura, M.: Ofloxacin and the treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium fortuitum*, Chest, 92: 1110-1112, 1987.
- 23) Tsukamura, M. and Ichiyama, S.: Comparison of antituberculosis drug regimens for lung disease caused by *Mycobacterium avium*

complex, Chest, 93 : 821-823, 1988.
24) Tsukamura, M., Ichiyama, S. and Miyachi,
T. : Superiority of enviomycin or strepto-

mycin over ethambutol in initial treatment
of lung disease caused by *Mycobacterium*
avium complex, Chest, 95 : 1056-1059, 1989.