

原 著

*Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* Complex  
による肺感染症を治癒させた化学療法

東 村 道 雄

国立療養所中部病院臨床研究部  
藤田学園保健衛生大学医学部微生物学教室

受付 平成2年7月24日

CHEMOTHERAPEUTIC REGIMENS THAT WERE CONSIDERED EFFECTIVE  
TO CURE PULMONARY INFECTION CAUSED BY *MYCOBACTERIUM*  
*AVIUM*-*MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE* COMPLEX

Michio TSUKAMURA \*

(Received for publication July 24, 1990)

During the period of 24 years from 1965 to 1988, we treated a total of 181 patients who had pulmonary infection caused by *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex (MAI complex). Of these 181, 34 (19%) were cured showing sputum conversion and disappearance of cavity or marked reduction of cavity in the size to 1/2 or less or change of the cavity to thin-walled one. In these patients, negative culture continued at least for one year by monthly sputum examination. The most frequently used regimen in these patients was RFP+INH+SM, and the secondly RFP+INH+EVM, and thereafter multiple drug regimens including RFP+INH. The most frequently used drugs were RFP, INH, EVM, SM and EB. Based on the above results, we recommend the regimen RFP+INH+EVM+EB or RFP+INH+SM+EB, to which, if possible, were added a combination of MC+SX+KT. (As to abbreviations, refer to Table 3).

**Key words :** *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex, Chemotherapeutic regimens, Pulmonary infection

**キーワード :** *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex, 化学療法, 肺感染症

## 緒 言

*Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex (MAI complex) による肺感染症の治療は、今日、最も困難な問題の一つであるが、それでも、時に菌も陰性化し、空洞も消失して治癒に至る例

が見られる<sup>1)</sup>。このような患者の背景因子は極めて興味深い問題であるが、その中の一つとして、化学療法の regimen も重要な関係を持つものと思われる。その理由は、以前には MAI complex はすべての抗結核剤に耐性と思われていたが、よく調べてみると、若干の抗結核剤に感受性を示すものがあり、この感受性と臨床効果

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

**Table 1.** List of Patients in Whom Pulmonary Infection Caused by *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* Complex Was Cured

Patient	Sex	Age	Frequency of isolation of mycobacteria <sup>a</sup>	Roentgenographic finding <sup>b</sup>	Regimen	Prognosis <sup>c</sup>
■	Female	71	5 (4)	Ka 2	RFP+INH+MC+SX+KT	NC 4 ; DC 6
■	Male	59	7 (3)	Kb 2	RFP+INH+EB+MC+SX+KT	NC 10 ; DC 12
■	Female	49	5 (4)	Ka 2	RFP+INH+MC+SX+KT	NC 1 ; DC 6
■	Male	72	3 (3)	Kx 2 Ky 3	RFP+INH+MC+SX+KT	NC 3 ; MR
■	Male	30	3 (3)	Ka 2	RFP+INH+SM	NC 1 ; DC 1
■	Male	55	4 (1)	Kb 2	RFP+INH+KM+TH+CS	NC 9 ; DC 12
■	Male	64	5 (3)	Ka 3	RFP+INH+KM	NC 3 ; DC 3
■	Male	72	6 (3)	Ka 2	RFP+INH+EVM+EB	NC 4 ; DC 8
■	Male	73	2 (1)	Kb 1	RFP+INH+EB	NC 1 ; DC 2
■	Female	35	2 (2)	Kb 2	RFP+INH+EVM	NC 1 ; MR
■	Female	61	7 (4)	Ka 3	RFP+INH+SM	NC 3 ; DC 6
■	Female	79	6 (5)	Kb 3	RFP+INH+EB	NC 2 ; DC 10
■	Male	65	2 (2)	Ka 1	SM+INH+PAS	NC 1 ; DC 6
■	Male	43	2 (2)	Kb 2	RFP+INH+EVM	NC 1 ; Thin
■	Male	63	8 (7)	Ka 2 Ka 2	RFP+INH+SM	NC 2 ; DC 6
■	Female	60	7 (6)	Kb 1	RFP+INH+EVM	NC 1 ; DC 3
■	Female	36	7 (7)	Ka 2 Ka 2	RFP+INH+EVM	NC 3 ; DC 8
■	Male	50	8 (7)	Kb 2	RFP+SM+EB	NC 6 ; MR
■	Male	75	3 (1)	Ka 1	RFP+INH+KM	NC 3 ; DC 6
■	Female	28	2 (2)	Kb 2	RFP+INH	NC 1 ; DC 2
■	Male	62	8 (7)	Kc	SM+INH+PAS	NC 1 ; DC 7
■	Male	39	4 (3)	Ka 2	RFP+INH+SM	NC 2 ; DC 3
■	Male	62	5 (3)	Kx 3	RFP+INH+SM	NC 4 ; MR
■	Male	39	3 (3)	Ka 2	RFP+INH+SM	NC 1 ; DC 6
■	Male	65	2 (2)	Ka 3	RFP+INH+EB (3 m) ; EVM+EB+TH (9 m)	NC 3 ; MR
■	Female	54	4 (3)	Ka 2	RFP+INH+SM	NC 2 ; DC 7
■	Male	78	3 (2)	Kb 2	RFP+INH+EVM	NC 1 ; MR
■	Female	79	5 (3)	Kb 3	RFP+INH+EVM	NC 3 ; DC 10
■	Female	74	15 (3)	Kb 2	MC+SX+KT	NC 15 ; DC 16
■	Male	59	7 (7)	Kb 3 Kb 3	KM+INH+EB	DC 1 ; Thin
■	Male	50	6 (3)	Caseo-infiltrative*	RFP+INH+EVM+EB	NC 6 ; DC 6
■	Male	76	5 (3)	Kb 2	RFP+INH+EVM+EB	NC 3 ; DC 3
■	Male	63	7 (6)	Kb 2	EVM+MC	NC 2 ; DC 15
■	Male	42	5 (2)	Kb 3 Ka 2	RFP+INH+SM	NC 4 ; DC 14

a The number in parentheses shows the number of isolation before chemotherapy.

b Symbol Ka shows cavity without pericavitary infiltration ; Symbol Kb, cavity with pericavitary infiltration ; Kc, multiple cavities with infiltration ; Kx, cavity with sclerotic wall ; Ky, cavity in sclerotic lesion. Arabic number attached to the symbol shows the size of cavity ; 1, long diameter less than 1.5 cm ; 2, long diameter between 1.6 and 3.9 cm ; 3, long diameter more than 4.0 cm.

c NC, negative culture ; DC, disappearance of cavity. The numbers show the number of months required for obtaining sputum conversion or disappearance of cavity. MR, marked reduction in the size of cavity to less than 1/2. Thin, thin-walled cavity.

Remark. No relapse occurred during observation for 12 months or more after sputum conversion.

The regimens shown in the table were used as a rule for one year as initial chemotherapy in this hospital.

Abbreviations. MC, minocycline 100 mg daily ; SX, sulfadimethoxine 1.0 g daily ; KT, kidasamycin 1,200 mg daily (given dividing into three).

\* Since, in this patient, cavity was not clear by usual tomography, the lesion of this case was recorded as caseo-infiltrative one. However, the presence of cavity was very probable as observed from six times-positive cultures. In similar cases, who were observed recently, the presence of cavity in such lesion could be demonstrated by computer tomography.

の間にある程度関連性があることが報告されているからである<sup>2)3)</sup>。今回、われわれは、MAI complex 肺感染症を治癒させたときに使用された化学療法を検討し、今後の治療の資料にしたいと考えて、この研究を行った。

### 研究方法

1965年から88年までの24年間に、国療中部病院に入院し、われわれの診断基準<sup>4)5)</sup>によって、MAI complex 肺感染症とした患者181名の中に、治癒したと思われる患者が34名(19%)あった。この患者の化学療法歴を調べることにした。治癒と認めた条件は次のごとくである。1) 排菌が塗抹培養ともに陰性となり、それが12カ月以上持続し、X線像で空洞が消失した症例。2) 菌が陰性化するとともに、空洞の大きさが1/2以下に縮小するか、薄壁空洞化し、この状態が12カ月以上持続した症例。いずれの場合も、その後、再発して再入院(再来院)することがなかった症例である。空洞が残存した症例で、菌陰性を確かめた期間は、1~10年である。

化学療法 regimen に、通常使用された用量は次のごとくである。Rifampicin (RFP), 0.45g 毎日; Isoniazid (INH), 0.3~0.4g 毎日; Ethambutol (EB), 0.75g 毎日; Minocycline (MC), 0.1g 毎日; Sulfadimethoxine (SX), 1.0g 毎日; Kitasamycin (KT), 1,200mg 毎日 (分3投与); p-Aminosalicylate

(PAS), 8.0g 毎日 (分3投与); Ethionamide (TH), 0.5g (分2投与); Cycloserine (CS), 0.5g (分2投与); Streptomycin (SM), 1日0.75g 毎日筋注3カ月、後、1日1g 週2日筋注; Enviomycin (EVM), 1日1g 筋注、週3日; Kanamycin (KM), 1日1g 筋注、週3日。

喀痰培養検査は、次のごとく行った。朝痰に等量の4% (2%) NaOH 水溶液を加えて室温で振盪して溶解し、溶解後直ちに、その1白金耳または2白金耳(1979年以降)を、渦巻白金耳(1白金耳で0.02ml 接種可能)で1%小川培地(1978年まで)または「Tween 卵培地」<sup>6)</sup>(1979年以降)に接種し、37°C 8週まで培養した。分離された抗酸菌の同定は、既報<sup>7)</sup>によった。検査は、原則として、入院当初は、3日間連日検痰し、その後は月1回行った。

### 研究成績

上記の基準により治癒したと判定された34名の患者を Table 1 に示す。このうち、空洞が消失した症例は26例、空洞が残存した症例は8例であった。これらの患者に行った化学療法を Table 2 に一括した。この regimens は当院で行われた最初の化学療法のもので、ここに示した患者のように著効が示された場合、原則として最低1年間は最初の regimens が継続使用された。使用された regimen は、Table 2 に示すように、RFP

**Table 2.** Regimens which Cured Pulmonary Infection Caused by *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* Complex

Regimen	Number of patients
RFP+INH+SM	8
RFP+INH+EVM	6
RFP+INH+MC+SX+KT	3
RFP+INH+EVM+EB	3
RFP+INH+EB	2
SM+INH+PAS	2
RFP+INH+EB+MC+SX+KT	1
RFP+INH+KM+TH+CS	1
RFP+INH+KM	1
RFP+SM+EB	1
RFP+KM	1
RFP+INH	1
RFP+INH+EVM+EB+TH	1
MC+SX+KT	1
KM+INH+EB	1
EVM+MC	1
Total	34

**Table 3.** Frequency of the Use of Antituberculosis Drugs in Patients, in Whom Pulmonary Infection Caused by *Mycobacterium avium* -*Mycobacterium intracellulare* Complex Was Cured

Drug	Frequency of the use of drug	
Rifampicin (RFP)	31	27 %
Isoniazid (INH)	30	26
Streptomycin (SM)	11	9
Enviomycin (EVM)	11	9
Ethambutol (EB)	9	8
Minocycline (MC)	6	5
Sulfadimethoxine (SX)	5	4
Kitasamycin (KT)	5	4
Kanamycin (KM)	3	3
Ethionamide (TH)	2	2
p-Aminosalicylate (PAS)	2	2
Cycloserine (CS)	1	1
Total	116	100 %

+INH+SMが最も多く、次いでRFP+INH+EVM, RFP+INHを含む多剤併用の順であった。

次に、Table 3に、Table 2に示した使用薬剤の累積使用頻度を示す。Table 3では、使用頻度の分布を%で示してある。これを各患者における使用頻度でみれば、RFPが最も多く、34例中31例(91%)で使用されている。次いでINHは、30例(88%)、SMは11例(32%)、EVMも11例(32%)、EBは9例(26%)の患者に使用されている。

### 考 察

本来、どの regimen が治癒を得るのに有効であったかを示すには、使用 regimen 毎の治癒率を示すべきである。しかしながら、これを行えなかったのは、使用 regimen が担当医によって異なり、また、同一医師でも一定ではなく、regimens が細分化されてしまったためである。また、同一 regimen の患者でも観察期間がまちまちで、治癒率を出しても、それが信頼できるかどうか、はなはだ疑問に思われたからである。これに代わる研究としては、菌陰性化率だけを指標として regimen 毎の陰性化率を比較する研究を行い、これを発表した<sup>8)9)</sup>。しかし、この場合は、後に再発、再排菌した症例も陰性化の中に入っており、菌陰性化が必ずしも治癒ではないことは当然のことである。

以上のように、治癒率の比較が困難と考えたので、改善の策として、治癒をもたらした regimens を概括的に示すことにより、これに代えた。したがって、今回の研

究結果は、かなり漠然とした示唆を与えるにとどまるのは、やむをえない。

治癒を起こした regimens を見ると、RFP+INH+SM, RFP+INH+EVM, RFP+INH を含む多剤併用が多い。薬剤別に使用頻度を見ると、第1位はRFPで、次はINH、次はSM, EVM, その次はEB, MC, SX, KTの順である。

RFP+INHとの併用薬剤として、EVMまたはSMの方がEBにまさることは、前の菌陰性化率の研究<sup>8)9)</sup>でも示された。しかし、このことは、EBが無効であることを意味するものではない。*in vitro* 感受性試験の結果でも、RFPは最も有用であることが示唆されており(推定有効率50%)、その有効性を期待して問題ない<sup>10)</sup>。SM, EVM, KM, EBも20~30%に有効性が期待される<sup>10)</sup>。ただし、臨床の有効性は、たんに感受性だけでなく、薬剤の殺菌力にも関係すると考えられる。そして、抗結核剤の中で、SMとEVM(おそらくKMも)だけが、ある程度殺菌作用があるとされている<sup>11)</sup>。したがって、RFP, SM, EVM, KM, EBの有効性ないし有用性については、まず問題がない。

問題はINHである。最初の化学療法は、蓋然性の高い肺結核を考えて行われるのが常であるから、当然INHが使用される。したがって、使用頻度も高い。しかし、果たして、INHはMAI complex 感染症に対して有効なのか。INHは、通常の結核菌用の感受性試験では、常に耐性の結果となるので、一般には、無効と思われている。しかし、最近のわれわれの研究によれば、

INHの感受性試験は、接種菌量によって大きく影響されるが、“actual count”法のような小さい接種菌量を用いると、少数ながら、INH 0.1~0.2 $\mu$ g/mlという濃度でも阻止される株がある<sup>12)</sup>。さらに、われわれの未発表成績によれば、こうした株ではINHの殺菌作用がみられる。こうした状況を見ると、INHも決して無効とはいえないのである。

また、INHの使用により、MAI complexのINH感受性が低下することが臨床的にも観察されている<sup>3)</sup>。これは、INHが、生体内でも菌に対して選択的に働いていることを意味し、INHが有効である場合があることを示している。以上を勘案して、われわれは、MAI complex感染症の治療にINHを使用すべきであると考える。

MC+SX+KT 3者併用療法は、われわれが以前に報告した治療法である<sup>13)</sup>。今回の研究でも、治癒例34例中4例に、この3者を含む多剤併用が使用され、1例は、このMC+SX+KTだけで治癒が得られた。したがって、一応、試みてよい治療法と思われる。しかし、一般的には、この治療法は、初回化学療法失敗後に使用されることが多く、その場合は必ずしも有効ではない。これは、初回治療に失敗する例では、RFP自然耐性があると見られ、RFP自然耐性とMCおよびKT自然耐性は、しばしば、互いに関連しているためと思われる<sup>14)</sup>。

多剤併用が有効かどうかについては、これを否定する人もあるが<sup>15)</sup>、Davidson<sup>16)</sup>、Ahn et al.<sup>17)</sup>、喜多<sup>18)</sup>、下出<sup>19)</sup>などは肯定的である。今回のわれわれの成績でも、治癒例に4剤以上の多剤併用例が9例ある。MAI complexは、たしかに抗結核剤に対して感受性を示すことが少ない菌であることから<sup>10)</sup>、副作用が発現しない限り、可及的多剤を併用した方が望ましいと思われる。

MAI complex肺感染症の予後が、必ずしも抗結核剤感受性によらないことも確かである。今回、われわれが得た治癒例は、いわゆる一次感染型<sup>20)</sup>に限られた。硬化巣中空洞または硬化壁空洞への感染である二次感染型<sup>20)</sup>では、治癒例は1例もない。これは、空洞自体が、もはや消失し難い構造になっているからであろう。こうした病型では、菌陰性化も起こり難い。菌陰性化は、事実上皆無といってよい。気管支拡張症への感染も同様の意味で難治である。MAI complexに対する化学療法は、現在、あまりにも弱く、固定化した空洞内の菌を殺してしまうほど強くないのである。このことは、同時に、一次感染型の治癒もたんに化学療法のみによるものではなく、生体の免疫力も関係があることを示唆する。事実、今回の34例の平均年齢を計算すると、58.3 $\pm$ 14.7歳であり、これを全患者の平均年齢、男63.3 $\pm$ 12.2、女66.0 $\pm$ 12.7歳と比べると<sup>21)</sup>、少し若い。若いという要素も治癒に関係があることが示唆される。

向後の化学療法の指針としては、今回の調査で使用頻度の高かった薬剤を重ねて使用することが望ましいと思われる。これらの薬剤は可及的早い時期に使用する必要があろう。肺結核の難治例にみられるごとく、何年も化学療法をやっても排菌のとまらぬ患者は治癒困難である。基礎とすべき regimen は、RFP+INH+EVM+EBまたはRFP+INH+SM+EBで、患者の耐容性があれば、これにMC+SX+KTを加えて治療を試みることをすすめたい。EVMまたはSMの代わりにKMを使用することも考えるが、われわれは、KMを使用したくない。難聴の頻度がSMよりも高いと思われるからである。事実、われわれは、1年に満たぬKMの使用によって、かなり高度の難聴を来した苦い経験がある。

〔追補1〕今回示した「治癒例」のRFP感受性がどうであったかは、関心が持たれることと思われる。しかし、われわれが、MAI complexについて詳細な感受性試験を行ったのは、比較的最近のことである<sup>3)</sup>。ここに示した「治癒例」は、すべて旧くから観察を行ってきた症例である故、感受性検査は、人型結核菌のそれに準じて行い、4週培養後に判定した。そのため、全例が、一応耐性と判定された。しかし、新しい方法で判定を行えば(2週判定)<sup>3)10)</sup>、かなりの症例が感受性と判定される可能性があると思われる。

〔追補2〕今回示した「治癒例」34例中、33例までが有空洞性であり、1例だけが浸潤乾酪型であった。そして、全例に2回以上の排菌が、発症当初の3カ月間に認められた。今回は、全例が診断基準<sup>4)5)</sup>に照らして感染症と確認されたものに限った。しかしながら、次のような症例があることに注意を喚起したい。肺野に小さい肺炎様陰影を示し、肺炎として治療され(抗結核剤を使用しないで)、病巣が癒痕化したため退院した症例で、退院後にMAI complex 1~数コロニー陽性であることが分かった例である。入院時に3日間行った連日検痰で1~2回の培養陽性が認められるので、2回陽性の場合、診断基準<sup>4)5)</sup>に合致することになる。しかし、1回陽性の場合でも、それが病巣出現と同時に性のものであれば、感染症の蓋然性が高いといわねばならない<sup>4)5)</sup>。このような症例の病巣は、しばしば、肺下野(主としてS<sub>9</sub>)に認められ、肺炎様病巣の消退後、しばしば、横隔膜上に天幕状の癒痕を残す。このような症例も、感染症の治癒例とみなしてよいと思われるが、本報の「治癒例」には入れなかった。このような症例は、3例が経験された。

## 結 論

1) MAI complex による肺感染症を治癒させたとと思われる regimens を調べてみた。治癒例で、最も使用頻度の高かった regimen は、第1が RFP+INH+

SM, 第2が RFP+INH+EVM で, 以下, RFP+INH を含む多剤併用療法が, これに続いた。

2) 薬剤別に使用頻度を見れば, RFP, INH, SM, EVM, EB の順であった。

3) 向後, MAI complex 感染症に使用すべき regimen としては, RFP+INH+SM+EB または RFP+INH+EVM+EB を基礎として, 副作用が生じないことを条件として, これに MC+SX+KT を追加使用することをすすめた。

## 文 献

- 1) 東村道雄, 喜多舒彦, 下出久雄他: *Mycobacterium avium* - *Mycobacterium intracellulare* complex による「一過性感染症」について, 結核, 56 : 309~317, 1981.
- 2) Horsburgh, C. R., Mason, U. G., Heifets, L. B. et al. : Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium*-*intracellulare* infection correlates with results of *in vitro* susceptibility testing, Am Rev Respir Dis, 135 : 418-421, 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) 東村道雄: 非定型抗酸菌による肺疾患の診断基準案, 結核, 53 : 367~376, 1978.
- 5) Tsukamura, M. : Diagnosis of non-tuberculous mycobacteriosis, In M. Casal (editor), *Mycobacteria of clinical interest*, p. 251-263, 1986, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Netherlands.
- 6) Tsukamura, M., Toyama, H. and Fukaya, Y. : "Tween egg medium" for isolating mycobacteria from sputum specimens, Microbiol Immunol, 23 : 833-838, 1979.
- 7) Tsukamura, M. : Identification of mycobacteria, p. 1-90, The National Chubu Hospital, Obu, Aichj, Japan, 1984.
- 8) Tsukamura, M. and Ichiyama, S. : Comparison of antituberculosis drug regimens for lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex, Chest, 93 : 821-823, 1988.
- 9) 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.
- 10) 東村道雄, 矢守貞昭: 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, 結核, 65 : 349~357, 1990.
- 11) 東村道雄: *Mycobacterium avium* complex に対する抗結核剤の殺菌作用, 結核, 65 : 9~12, 1990.
- 12) 東村道雄, 矢守貞昭: *Mycobacterium avium* complex の isoniazid および ethionamide 感受性についての知見補遺, 結核, 65 : 243~247, 1990.
- 13) 東村道雄: Sulfadimethoxine, minocycline および kitasamycin の併用による *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* complex 肺感染症の治療, 結核, 59 : 33~37, 1984.
- 14) Tsukamura, M. and Miyachi, T. : Correlations among naturally occurring resistances to antituberculosis drugs in *Mycobacterium avium* complex strains, Am Rev Respir Dis, 139 : 1033-1035, 1989.
- 15) Rosenzweig, D. Y. L. Pulmonary mycobacterial infection due to *Mycobacterium intracellulare*-*avium* complex : clinical features and course of 100 consecutive cases, Chest, 75 : 115-119, 1979.
- 16) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, Bull Int Union Tuberc, 51 : 257-261, 1976.
- 17) 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.
- 18) 喜多舒彦: 非定型抗酸菌症の化学療法一特に *M. intracellulare* 症を中心として, 結核, 54 : 543~546, 1979.
- 19) 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.
- 20) 東村道雄: *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の X線像 (一次感染と二次感染), 結核, 50 : 17~30, 1975.
- 21) Tsukamura, M., Kita, N., Shimoide, H. et al. : Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan, Am Rev Respir Dis, 137 : 1280-1284, 1988.