

原 著

*M. avium* 感染症と *M. intracellulare* 感染症の臨床像

津 田 美奈子

常滑市民病院内科

大石尚史・佐伯 篤・小川賢二  
 本多康希・笹本基秀  
 原 道宏・三輪太郎

国立療養所東名古屋病院呼吸器内科

受付 平成6年12月27日

受理 平成7年3月20日

A CLINICAL EXPERIENCE OF DNA PROBE METHOD FOR IDENTIFYING  
 MYCOBACTERIUM AVIUM AND MYCOBACTERIUM  
 INTRACELLULARE

Minako TSUDA<sup>\*</sup>, Naotoshi OISHI, Atsusi SAEKI, Kenji OGAWA,  
 Kousuku HONDA, Motohide SASAMOTO,  
 Hara Michihiro and Taro MIWA

(Received 27 December 1994/Accepted 20 March 1995)

In Japan the number of patient infected with *M. avium* complex (MAC) has been increasing in contrast to a decrease of pulmonary tuberculosis. DNA probe method enabled us be able to differentiate an isolated MAC into *M. avium* and *M. intracellulare*. From 1991 to 1992, we performed an investigation to apply this new technique of the DNA probe method on 52 patients of atypical mycobacteriosis diagnosed as infected with MAC by the ordinary method at the Higashi Nagoya National Hospital. The group consisted of 27 males and 25 females. *M. avium* infection was found in 39 patients (*M. avium* group) and *M. intracellulare* in 16 patients (*M. intracellulare* group). No significant gender difference was found between two groups. The *M. avium* group showed more complications in contrast to the *M. intracellulare* group. As complications in the *M. avium* group, pulmonary aspergillus infection, bacterial pneumonia and bronchiectasis were found in 4, 3 and 2 cases, respectively. The rate of drug resistance to antituberculosis drugs was high in the both groups. Chemotherapy with isoniazid (INH) rifampin (RFP) and streptomycin (SM) in five patients, that with INH, RFP and ethambutol (EB) in three were found to be effective after 4 months treatment. Three patients in *M. avium* group died of respiratory failure, aspergillus infection and renal failure. In contrast the prognosis of patients in the *M. intra-*

\* From the Department of Medicine, Tokoname City Hospital, 5-4 Koiehon-cho Tokoname-shi, Aichi, 479 Japan.

*cellulare* group seemed to be better as there was no fatal case. We conclude that DNA probe method is useful to differentiate between *M. avium* and *M. intracellulare*, and enabled us to select more appropriate selection of the chemotherapy and to assess of the prognosis.

**Key words :** DNA-Probe test (AccuProbe), *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*

**キーワード :** DNA-Probe テスト, 非定型抗酸菌症, *M. avium* 感染症, *M. intracellulare* 感染症

## はじめに

最近, 結核症患者の減少と非定型抗酸菌症患者の増加により, 相対的に非定型抗酸菌症の重要性が高まってきている<sup>1)</sup>。1978年までは *M. avium* complex 感染症が90%を占めていたが, その後 *M. kansasii* 症が増加し1985年には *M. avium* complex 感染症は約70%に減少したが, いまだ非定型抗酸菌症のなかで最も多い疾患で<sup>2)</sup>, 米国では AIDS の日和見感染として注目をあびている。いままでは *M. avium* (M. A.) と *M. intracellulare* (M. I.) は生物学的類似性から同分野に分類されていたが最近少し異なることが判明してきた。最近 DNA-Probe を用いて *M. avium* (M. A.) と *M. intracellulare* (M. I.) の同定が行われるようになった<sup>3)-6)</sup>。今回、私たちは当院における *M. avium* complex 感染症の患者喀痰より分離された菌を DNA-Probe を用いて同定し, その臨床像の差異について検討した。

## 研究対象ならびに方法

### 1. 対象検体

対象検体は, 1991年4月より92年4月の間に国立療養所東名古屋病院を受診した外来または入院の非定型抗酸菌症患者52例から得られた喀痰52検体である。非定型抗酸菌症の診断には国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を用いた。一次感染型は異常所見のない肺に非定型抗酸菌症が一次的に感染したもので, 二次感染型は肺に既存病巣があり二次的に感染したものとした。

### 2. 検査方法

DNAプローブテスト (Accu Probe テスト): *Mycobacterium avium* complex の菌の ribosome RNA を標的として核酸 hybridization 法により菌の同定を行った。DNA プローブの標識には化学発光物質であるアクリジニウムエステルを用いた。採取した喀痰を1%小川培地で37°Cで2~3週間培養する。溶菌用チューブに培養菌の1標準白金耳と Reagent 1 (Hepes アジ化ナトリウム) と Reagent 2 (コハク酸) の各100

μl ずつ加えた後よく混和する。超音波洗浄器にて, 60~70°Cで15分間超音波処理し溶菌させ rRNA を抽出する。95±5°C, 加熱処理後, その上清100μlを各 DNA プローブをコートしたプローブチューブに分取し, 60°C, 15分間インキュベートし, hybridization を行う。さらに, プローブチューブに Reagent 3 (ほう酸) を300μl 加え混和後, 60°C, 15分間インキュベートする。次に, プローブチューブを化学発光測定装置 (リーダー) にセットし, 装置より過酸化水素と水酸化ナトリウムが分注されると化学反応がおり RLU (Relative Light Units) で示される。30,000 RLU 以上を示す検体を陽性と判定する。薬剤の耐性検査は, 1%小川培地を用いて3週間目に判定した。

薬剤の培地濃度は INH 0.1 mcg/ml, 1 mcg/ml, 5 mcg/ml : RFP 10 mcg/ml, 50 mcg/ml : EB 2.5 mcg/ml, 5.0 mcg/ml : PAS 1 mcg/ml, 10 mcg/ml : TH 25 mcg/ml, 50 mcg/ml : CS 20 mcg/ml, 40 mcg/ml : KM 25 mcg/ml, 100 mcg/ml : SM 20 mcg/ml, 200 mcg/ml : CPM 25 mcg/ml, 100 mcg/ml で検討した。

## 研究結果

1. 1991年4月より92年4月の間の国立療養所東名古屋病院における M. A. 症と M. I. 症の比率

*M. avium* complex 感染症52例のうち M. A. 症は36例 (69%), M. I. 症は16例 (31%) で M. A. 症が約7割を占めていた。

2. M. A. 症と M. I. 症の臨床像の比較

1) 性, 年齢 (Table 1)

M. A. 症の男女比は19:17, そのうちの男性の平均年齢は68.1±10.9歳, 女性の平均年齢は63.3±9.2歳, M. A. 症全体の平均年齢は65.8±10.4歳であった。M. I. 症の男女比は8:8, そのうちの男性の平均年齢は64.0±10.2歳, 女性の平均年齢は72.4±6.9歳, M. I. 症全体の平均年齢は68.2±9.9歳であった。両者とも性差の比率において差はなかったが, M. I. 症の女性の年齢が M. A. 症の女性の年齢と比べ有意差をもって高値

**Table 1** Background of the Patients

Subjects		
Sex	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
Male	19	8
Female	17	8
Total	36	16

No significant gender difference was found between *M. avium* group and *M. intracellulare* group.

Age*		
Sex	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
Male	68.1±10.9	64.0±10.2
Female	63.3±9.2	72.4±6.9**
Average age	65.8±10.4	68.2±9.9

\* Mean±SD (y.o.)

\*\* The average age of female was higher in *M. intracellulare* group than that in *M. avium* group ( $p < 0.05$ ).

を示した ( $p < 0.05$ ).

### 2) 一次感染型, 二次感染型

M. A. 症の一次感染型は42%, 二次感染型は58%, M. I. 症の一次感染型は19%, 二次感染型は81%でM. I. 症のほうが二次感染型の比率が高い傾向にあった。また, M. A. 症の一次感染型の比率がM. I. 症に比し高い傾向にあった。

### 3) 既往歴 (Table 2)

M. A. 症のうちでなんらかの合併症を有するものは36例中27例(75.0%)であった。そのうち呼吸器疾患の既往を有するものは24例(66.7%)で, その内訳は肺結核21例(87.5%), 肺アスペルギルス症4例(16.7%), 肺炎3例(12.5%), 気管支拡張症2例(8.3%), 呼吸不全2例(8.3%), 間質性肺炎・肺化膿症・気胸はそれぞれ1例(4.2%)であった。全身性疾患を合併するものは36例中22例(61.1%)で, その内訳は慢性胃炎3例(13.6%), 胃・食道潰瘍2例(9.1%), 胆嚢癌1例(4.5%), 胆石1例(4.5%), 肝障害3例(13.6%), 糖尿病2例(9.1%), 高脂血症

**Table 2** History of Pulmonary Tuberculosis and Complications

	<i>M. avium</i> (n=36)	<i>M. intracellulare</i> (n=16)
History of Pulmonary Tuberculosis	21(58%)	13(81%)
Pulmonary disease		
Pulmonary aspergillosis	4	Pneumoconiosis 1
Pneumonia	3	
Bronchiectasia	2	
Respiratory failure	2	
Pulmonary fibrosis	1	
Pulmonary abscess	1	
Pneumothorax	1	1
Abdominal disease		
Chronic gastritis	3	Gastric cancer 2
Gastric ulcer	2	1
Gallbladder cancer	1	
Cholelithiasis	1	
Liver dysfunction	3	
Cardiac disease		
Cardiomyopathy	1	Aortitis syndrome 1
Hypertension	1	
Diabetes mellitus	2	
Hyperlipidemia	2	
Others	15	2
None	3(8%)	1(6%)

**Table 3** Chest X-ray findings (結核病学会)

	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
Type		
I	1	1
II	25	12
III	9	3
IV	1	0
Side		
b	27	14
r	4	2
l	5	0
Spread		
1	2	1
2	24	10
3	10	5
	(Pl 2)	(pl 1)

2例(9.1%), 心筋症1例(4.5%), 高血圧1例(4.5%)などであった。

M. I. 症のうちでなんらかの合併症を有するものは16例中6例(38%)であった。そのうち呼吸器疾患を合併するものは2例(12.5%)で、その内訳は塵肺と気胸がそれぞれ1例ずつであった。全身性疾患を合併するものは16例中6例(37.5%)で、その内訳は胃癌2例、胃潰瘍・大動脈炎症候群・うつ病がそれぞれ1例ずつであった。

#### 4) 胸部X線所見 (Table 3)

胸部X線所見は日本結核病学会の病型分類を用いて分類した。M. A. 症はII型25例(69.4%), III型9例(25.0%), I, IV型がそれぞれ1例(2.78%)とII型が最も多く、次いでIII型であった。患側は両側27例(75.0%), 左側5例(13.9%), 右側4例(11.1%), 広がりは2が24例(66.7%), 3が10例(27.8%), 1が2例(5.6%)であった。

M. I. 症はII型12例(75.0%), III型3例(18.8%),

**Table 4** Therapeutic Efficacy of Antituberculosis Drugs

	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
Initial treatment	9/15(60.0%)	3/8(37.5%)
Retreatment	5/20(25.0%)	2/8(25.0%)

Nine patients in the group of initial treatment were treated with antituberculosis drugs successfully and had sputum conversion (continuously negative cultures for 12 months or more) in *M. avium* group.

Although the number of patients studied was small, the initial treatment with multiple drugs resulted in a higher success rate than the retreatment.

**Table 5** Sputum Conversion among Various Regimens in the MAC Patients Untreated Previously

Regimen *	Rate of Sputum Conversion
INH + RFP + EB	3 / 3
INH + RFP + SM	3 / 5
INH + RFP	1 / 4
INH	1 / 2
INH + RFP + EB + SM	1 / 1
RFP + EB	1 / 1
INH + OFLX + EM	1 / 1
RFP	1 / 1

\* INH, isoniazid; RFP, rifampin; SM, streptomycin sulfate; EB, ethambutol; OFLX, ofloxacin; EM, erythromycin

I型が1例(6.25%), 患側は両側14例(87.5%), 右側2例(12.5%), 広がり2が10例(62.5%), 3が5例(31.3%), 1が1例(6.3%)であった。

#### 5) 排菌状況

M. A. 症ではガフキ-0号33.3%, 1-4号22.2%, 5-6号11.1%, 7-10号30.6%, 不明2.8%であった。

M. I. 症ではガフキ-0号31.2%, 1-4号18.8%, 5-6号18.8%, 7-10号31.2%であった。

喀痰培養検査では, M. A. 症の+は55.6%, +=は13.9%, ≡は30.6%であった。

M. I. 症の+は56.3%, +=は25.0%, ≡は18.8%で, 両者とも+が半数をしめていた。

#### 6) 抗結核剤に対する耐性検査成績

CSに対する感性はM. A. 症では72.2%, M. I. 症では37.5%で, M. A. 症で高かった。THに関してはM. A. 症30.6%, M. I. 症43.8%であった。SMに関してはM. I. 症12.5%にのみ感性を示し, M. A. 症では0.0%であった。INH, EB, PAS, KM, RFP, CPMにおいてはほとんどすべての症例が耐性を示した。耐性検査成績においてM. A. 症ではCSとTHに, M. I. 症ではTH, CS, SMに感受性を示した。

#### 7) 治療 (Table 4, Table 5)

治療の有効性の判定は, 合併疾患の有無や程度, 胸部X線所見や症状など種々の要因があり複雑である。今回は菌陰性化のみで治療効果を判定した。菌陰性化が1年以上継続した症例を改善例とした。M. A. 症36例中15例(41.7%)が初回治療例で, そのうち9例(60.0%)が改善例であった。初回の治療内容はINH+RFP+SM3例, INH+RFP+EB2例, INH+RFP1例, RFP+EB1例, INH+OFLX+エリスロマイシン1例, RFPのみ1例であった。一次型の8例中5例

(62.5%), 二次型の7例中4例(57.1%)が改善例であった。M. I. 症16例中8例(50.0%)が初回治療例で, そのうち3例(37.5%)が改善例であった。初回の治療内容はINH+RFP+SM+EB1例, INH+RFP+EB1例, INHのみ1例であった。一次型は1例のみで改善例であった。二次型は7例中2例(28.6%)でM. I. 症初回の成績が悪いのは二次型がほとんどを占めていたためと考えられた。

再治療例はM. A. 症の36例中20例(55.6%)で, そのうちの5例(25.0%)が改善例, 14例(70.0%)が無効例, 1例が不明であった。改善例の治療内容はINH+CAM2例, INH+OFLX2例, INH+RFP+EB1例であった。一次型は6例中2例(33.3%), 二次型は14例中3例(21.4%)であった。M. I. 症の16例中8例が再治療例であるが, 2例(25.0%)が改善例で, 6例(75.0%)が無効例であった。改善例の治療内容はINH+RFP+EB1例, INH+RFP1例であった。一次型は2例中0例(0%), 二次型は6例中2例(33.3%)であった。各薬剤の排菌停止率 (Table 6) は, M. A. 症ではSM75.0%, EB66.7%, RFP64.3%, OFLX60.0%, CAM50.0%, INH36.4%で, SM, EB, RFPが高かった。M. I. 症ではEB100.0%, RFP44.4%, SM33.3%, INH35.7%でEBが最も高かった。両者を合わせた各薬剤の排菌停止率はEB77.8%, SM57.1%, RFP56.5%, INH36.2%, CAM33.3%, OFLX42.9%であった。排菌停止時の使用薬剤の数はM. A. 症では1剤10%, 2剤46.2%, 3剤63.6%, M. I. 症では1剤25.0%, 2剤20.0%, 3剤50.0%, 両者を合わせると1剤14.3%, 2剤38.9%, 3剤58.8%で併用薬剤が多いほど排菌停止率が高かった (Table 7)。

Table 6 Sputum Conversion Among Various Drugs

	Sputum		Conversion
	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	Total
Streptomycin	3/4 (75%)	1/3 (33%)	4/7 (57%)
Isoniazid	12/33(36%)	5/14(36%)	17/47(36%)
Ethambutol	4/6 (67%)	3/3 (100%)	7/9 (78%)
Rifampin	9/14(64%)	4/9 (44%)	13/23(57%)
Enviomycin	0/1 (0%)	0/0	0/1 (0%)
Ofloxacin	3/5 (60%)	0/2 (0%)	3/7 (43%)
Clarithromycin	2/4 (50%)	0/2 (0%)	2/6 (33%)
Roxithromycin	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)
Ciprofloxacin	0/1 (0%)	0/0	0/1 (0%)
Others	1/2 (50%)	0/1 (0%)	1/3 (0%)

Table 7 Efficacy of Combination Chemotherapy

Number of Antituberculosis Drugs	Sputum		Conversion
	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	Total
1	1/10(10%)	1/4(25%)	2/14(14%)
2	6/13(46%)	1/5(20%)	7/18(39%)
3	7/11(64%)	3/6(50%)	10/17(59%)
4	0/0 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)

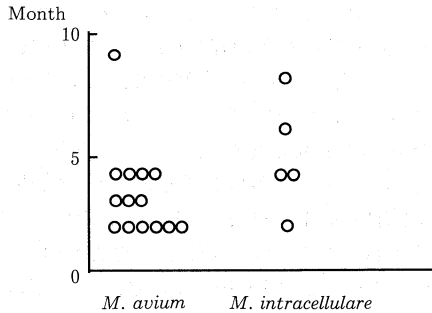


Fig. The Time Needs for Sputum Conversion  
It was shorter in *M. avium* group than in  
*M. intracellulare* group.

#### 8) 排菌陰性化までの期間 (Fig)

M. A. 症では、2カ月が6例 (42.9%), 3カ月3例 (21.4%), 4カ月4例 (28.6%), 9カ月1例 (7.1%), M. I. 症では2カ月1例 (20.0%), 4カ月2例 (40.0%), 6カ月1例 (20.0%), 8カ月1例 (20.0%) で、M. I. 症のほうがM. A. 症に比べ陰性化まで期間が長かった。

#### 9) 転 帰 (Table 8)

M. A. 症 36 例中 14 例が改善例, 21 例は持続的に排菌し, そのうちの 3 例が死亡例, 残り 1 例は不明であった。死因は AM 症の悪化による呼吸不全が 2 例, 腎不全が 1 例であった。

M. I. 症 16 例中 5 例が改善例で, 残りの 11 例は持続的に排菌した。

### 考 察

MAC の発症要因としては宿主の局所的, 全身的抵抗力の低下すなわち先天的免疫力の低下, 加齢による免疫力の低下, 糖尿病, 悪性腫瘍, ステロイドホルモンの長期使用と肺気腫, 珪肺, 気管支拡張症, 肺結核などの二次感染がある。MAC は多くの抗結核剤や一般抗菌剤に対する耐性度が高く, その治療は一般に困難である。

Table 8 Outcome of Treatment

Outcomes	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>
Improvement	14(39%)	5(31%)
No change	18(50%)	11(69%)
Death	3(8%)	0
Unknown	1(3%)	0

The cause of death was related to respiratory disease in two patients. One patient died of a renal failure. The patients who died in this study were all in *M. avium* group. The prognosis of *M. avium* infection is considered to be worse than those of *M. intracellulare* infection.

従来は, M. A. と M. I. の識別は困難と考えられていたが, 最近, 感度および特異度に優れた DNA Probe の開発によって比較的容易に M. A. と M. I. の分類が可能となった。当初は <sup>125</sup>I 標識 DNA Probe で安全性の面から一定の安全基準を満たした施設内でしか使用できなかったが, 最近, 非放射性 DNA Probe (Accu Probe) がさらに開発されて一般の検査室でも使用できるようになった。

今回, 私たちは当院における非定型抗酸菌症から得られた検体を DNA-Probe (Accu Probe) を用いて両者を分類し, 臨床的に比較検討した。

MAC は, 本邦において地域的な差があり, 関西以西には M. I. 症, 近畿地方より北では M. A. 症が多いと報告されており<sup>6)</sup>, 当院でも M. A. 症が 36 例 (69%) と同様の結果を示した。

水谷らは, M. A. 症と M. I. 症を比較して性比, 年齢, 体重, 身長, 既往合併症, 症状, 排菌状況において有意の差はなかったと報告している<sup>7)</sup>。当院では, 性比および平均年齢において 2 群間に差はなかったが, 女性だけの年齢を比較すると M. A. 症の女性より M. I. 症の女性の年齢のほうが有意差をもって高値を示した ( $p < 0.05$ )。既往合併症に関しては肺結核症の既往は M. I. 症のほうが M. A. 症に比べ多かったが, そのほかの肺およびその他の臓器の合併症は M. A. 症のほうが多かつ

た。

治療に関しては、*in vitro* では耐性であっても、多剤併用を行ってみるとかなりよい成績をしめしている報告が多い<sup>9)</sup>。喜多<sup>9)</sup>は初回および再治療を含め68%の陰性化を示し、特に一次型では87%と高率で、化療方式ではKM, EB, RFPを含む多剤併用療法を推奨し、これらは二次型のしかも再治療例でもかなり有効であると報告している。さらに、化療の目的は排菌の完全陰性化ではなく症状を安定化することで漫然と化療を続けるのは良くないと述べている<sup>10)</sup>。水谷<sup>11)</sup>はSMまたはKMとRFPを含む組み合わせとそれ以外とを比較したところ、前者で有意に排菌陰性化が高く達成できると述べている。束村<sup>12)</sup>は感受性試験からRFP, SM, EBもしくはRFP, EVM, EBが有効と述べている。久世<sup>13)</sup>は液体培地を用いた検討でアミノグリコシド剤とRFPを含む療法が有効と述べている。最近では、Clarithromycinとの併用療法の有効性が報告されている<sup>14)15)</sup>。

自験例でも従来の報告と同様に初回治療例のほうが再治療例に比べ菌陰性化率は高く、菌種別ではM. A. 症60%, M. I. 症38%とM. A. 症のほうが高かった。初回治療例ではINH, RFP, EBとINH, RFP, SMがその他の併用療法に比べ優れていた。化療薬剤別の菌停止率ではEBが78%と最も高く、SMおよびRFP57%, Ofloxacin 43%, INH 36%と続いている。投与薬剤数に関しては、1剤もしくは2剤よりも3剤のほうが菌停止率59%と高値を示した。

M. A. とM. I. を臨床的に比較することは高率に存在する既往症や合併症に修飾されるため困難である。M. A. 症は排菌陰性化に関してはM. I. 症より成績は良い。予後に関してはM. A. 症のほうが毒力が強いと報告されており<sup>16)</sup>、自験例でも死亡率が高いことからM. A. 症のほうが予後不良と考えられたが、全身性の合併症をもつ頻度も高く、これが死亡に関与している可能性もある。

今回の研究でM. A. 症とM. I. 症の臨床像について多少解明されたが、まだ症例数が少ないのでさらに検討を続ける必要があると考えられた。

## 結 語

1) 1991年4月から92年4月までの国立療養所東名古屋病院におけるMAC感染症の患者52例の喀痰より分離された菌をDNA-Probeを用いてM. A. とM. I. 分別同定し、その臨床像の差異について検討した。

2) MAC感染症52例中M. A. 症感染は36例(69%), M. I. 感染症は16例(31%)で、性比および胸部X線所見分類において差はなかった。

3) M. I. 症の女性の年齢がM. A. 症の女性の年齢に

比し有意差をもって高値を示した( $p < 0.05$ )。

4) 合併症に関しては、M. A. 症75%, M. I. 症38%とM. A. 症のほうが合併症をもつ比率が高かった。

5) 薬剤感受性に関してはM. A. 症ではCS, THに対してそれぞれ72%, 31%, M. I. 症ではTH, CS, SMに対してそれぞれ44%, 38%, 13%に感受性を示した。

6) 各薬剤の排菌停止率はEB 77.8%, SM 57.1%, RFP 56.5%, INH 36.2%, OFLX 42.9%であった。排菌停止時の使用薬剤の数は3剤が58.8%と最も多く、INH+RFP+SM, INH+RFP+EBが有効な組み合わせであった。3剤までは使用薬剤が多いほど排菌停止率が高かった。

7) 排菌は、M. A. 症の93%が4カ月で菌陰性化した。M. I. 症ではM. A. 症に比べ菌陰性化までの期間が長かった。

8) 死亡例は3例ともM. A. 症で、予後はM. A. 症のほうが悪いと考えられた。

本論文の要旨は、1994年International Conference of American Thoracic Societyにおいて発表した。

## 文 献

- 1) 束村道雄：日本における非定型抗酸菌感染症の研究—非定型抗酸菌感染症は年々増加しつつある—。結核。1988；63：493-499。
- 2) 束村道雄，喜多舒彦，下出久雄：日本における非定型抗酸菌感染症の研究。結核。1987；62：319-327。
- 3) Enns RK：Clinical studies summary report：The Gen-Probe Rapid Diagnostic System for the MAC：In Text by Gen-Probe Inc, 1987。
- 4) 斎藤 肇，富岡治明，佐藤勝昌：Gen-Probeによる *Mycobacterium avium-intracellulare* complex の鑑別・同定。結核。1988；63：261-264。
- 5) Saito H, Tomioka H, Sato K：Identification and partial characterization of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by using DNA probes. J Clin Microbiol. 1989；27：994-997。
- 6) 富岡治明，佐藤勝昌，斎藤 肇：DNAプローブテストによる *Mycobacterium avium* complex の同定とその地理的分布。結核。1991；66：739-746。
- 7) 水谷清二：DNA Probe で同定されたわが国の *Mycobacterium avium* 肺感染症と *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の病像の比較。結

- 核. 1991 ; 66 : 19-38.
- 8) Paul T. Devidson, Vinod Khanijio, Marian Goble : Treatment of Disease Due to *Mycobacterium intracellulare*. Review of Infection Disease. 1981 ; 3(5) : 1052-1059.
- 9) 喜多舒彦 : 非定型抗酸菌症の化学療法. 結核. 1979 ; 54 : 543-546.
- 10) 喜多舒彦 : 非定型抗酸菌症. Pharma Medica. 1989 ; 7(10) : 89-98.
- 11) 水谷清二, 清田明宏, 和田雅子 : 非定型抗酸菌症の治療. 呼吸. 1987 ; 6 : 968-974.
- 12) 束村道雄, 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. 1990 ; 65 : 349-357.
- 13) 久世文幸 : 非定型抗酸菌症. 呼吸. 1985 ; 4 : 1296-1318.
- 14) Leonid B. Heifets, Pamela J. Lindholm-Levy, R. Dawn Comstock : Clarithromycin Minimal and Inhibitory and Bactericidal Concentration against *Mycobacterium avium*. Am Rev Respir Dis. 1992 ; 145 : 856-858.
- 15) Bertrand Dautzenberg, Chantal Truffot, Sophie Legris : Activity of Clarithromycin against *Mycobacterium avium* in Patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Am Rev Respir Dis. 1991 ; 144 : 564-569.
- 16) Pattisapu RJ and Edward III CK : Release of Superoxide Anion from Resident and Activated Mouse Peritoneal Macrophage Infected with *Mycobacterium intracellulare*. Am Rev Respir Dis. 1984 ; 130 : 834-838.