

原 著

マウス実験的 *Mycobacterium avium* complex 感染に対する
KRM-1648の治療効果に及ぼす half-sized secretory leukocyte
protease inhibitor, ヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯の影響

佐藤勝昌・清水利朗・富岡治明

島根医科大学微生物・免疫学

河原伸

国立療養所南岡山病院

EFFECTS OF HALF-SIZED SECRETORY LEUKOCYTE PROTEASE INHIBITOR
AND CHINESE TRADITIONAL MEDICINES, YOKUININ AND MAO-BUSHI-SAISHIN-TO,
ON THERAPEUTIC EFFICACIES OF BENZOXAZINORIFAMYCIN KRM-1648 AGAINST
MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX INFECTION INDUCED IN MICE

Katsumasa SATO, Toshiaki SHIMIZU, Haruaki TOMIOKA*
and Shin KAWAHARA

We examined the effects of such drugs having anti-inflammatory activity as half-sized secretory leukocyte protease inhibitor (1/2 SLPI) and Chinese traditional medicines, Yokuinin (YOK) and Mao-Bushi-Saishin-To (MBST), on therapeutic efficacies of benzoxazinorifamycin KRM-1648 against *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection induced in mice, since it is possible that these agents inhibit the increase in tissue levels of immunosuppressive cytokines due to MAC infection. First, Zymosan A-induced murine peritoneal macrophages treated with either 1/2 SLPI, YOK or MBST at 37°C for 2 days were infected with *M. avium* N-444 and further cultivated in the medium with or without addition of 1/2 SLPI, YOK or MBST at 37°C for up to 7 days. Treatment of macrophages with these drugs caused some decrease in the intracellular growth of the organisms. Secondly, we evaluated effects of 1/2 SLPI, YOK and MBST on the therapeutic efficacy of benzoxazinorifamycin KRM-1648 against *M. avium* infection induced in mice. When MAC-infected mice were given KRM-1648 (20mg/kg) alone, or in combination with 1/2 SLPI (100mg/kg), YOK (50mg/kg), or MBST (50mg/kg), by gavage, except for 1/2 SLPI which was given via ip route, once a week, from day 1 for up to 8 weeks after infection, these drugs did not affect the expression of therapeutic activity of KRM-1648. When MAC-infected mice were given KRM-1648 alone (once a week), or in combination with YOK (five times per week) or MBST (five times per week), MBST increased the

別刷り請求先:

富岡 治明

島根医科大学微生物・免疫学教室

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

* From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo, Shimane 693-8501 Japan.

(Received 16 Feb. 1998 / Accepted 2 Apr. 1998)

expression of therapeutic activity of KRM-1648. These findings indicate that suppression of inflammatory reactions using MBST is capable to improve the therapeutic efficacy of KRM-1648 in MAC infection. Moreover, these results also mean that combined use of these drugs in MAC patients receiving KRM-1648 therapy may not cause any disadvantages to the therapeutic efficacy of KRM-1648.

Key words : *M. avium*, Anti-inflammatory agents, Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), Yokuinin, Mao-Bushi-Saishin-To

キーワード : *M. avium*, 抗炎症剤, SLPI, ヨクイニン, 麻黄附子細辛湯

はじめに

Mycobacterium avium complex (MAC) 感染症の難治性には、MACの多くの抗菌剤に対する薬剤耐性に加えて、MAC感染宿主に誘導される抑制性サイトカインカスケードの活性化もまた重要な一因をなしていると考えられている^{1)~3)}。TGF- β やIL-10などの抑制性サイトカインは、マクロファージの過度な活性化に伴って産生される傾向が強いので^{4)~6)}、感染部位における炎症反応、特に過度な遅延型過敏症反応を軽減することができれば、このような抑制性サイトカインカスケードの活性化への流れを回避することが可能になるものと考えられる。このような問題との関連から、先に我々はMAC感染マウスに対して非ステロイド系抗炎症剤ジクロフェナク・ナトリウムを併用投与した場合にリファマイシン系薬剤KRM-1648(KRM)の治療効果がどのような影響を受けるのかについての検討を試みたが、この抗炎症剤の併用投与によってはKRMの治療効果発現は特に有意な影響を受けないことが明らかになった³⁾。そこで今回は、プロスタグランジン合成阻害活性を有するジクロフェナク・ナトリウムとは別の抗炎症剤、すなわちsecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)、さらには抗炎症活性を有することが知られている漢方薬であるヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯を用いての同様な検討を試みた。

SLPIは、肺の上気道の漿液細胞、細気管支のクララ細胞、さらには肺胞のII型肺胞上皮細胞などで産生されるセリンプロテアーゼ阻害剤であり、肺においては好中球プロテアーゼによる間質障害の抑制に働くとともに何らかのかたちで抗炎症作用を担っているものと考えられている^{7)~9)}。近年、好中球エラスターゼによる肺の細胞外マトリックスの破壊に起因する肺気腫の発症やその他の肺障害に対してのSLPIの治療効果が期待されている^{7)~9)}。

ヨクイニンはイネ科に属するハトムギより脱穀して調

製される生薬であり、青年性扁平疣贅、尋常性疣贅や伝染性軟属腫などの皮膚パピロマウイルス疾患^{10)~14)}にその有効性が報告されている。また、本剤には抗炎症作用、抗腫瘍活性や免疫増強作用なども報告^{15)~20)}されている。いずれもその薬理作用の本体は本剤中に存在する不飽和脂肪酸にあるものと考えられている¹⁰⁾が、その薬効発現のメカニズムについては未だ不明な所が多い。

麻黄附子細辛湯は、抗アレルギー作用あるいは抗炎症作用を有する麻黄²¹⁾、細辛²²⁾および附子²³⁾の3種の生薬から調製されたエキスであるが、わが国では古くから感冒や気管支炎の治療に用いられ、その有効性が知られている²⁴⁾。また最近では、インフルエンザに伴う諸症状に本剤の有効性が認められている²⁵⁾²⁶⁾が、本剤の薬理作用についても不明な点が多く残されている。

今回は、これら3種の薬剤をKRMによる実験的マウスMAC感染症の治療時に併用した場合に、KRMの治療効果にどのような影響が及ぼされるのかについて若干の検討を試みたので以下に報告する。

材料と方法

(1) 供試菌

MAC感染患者より分離された*M. avium* N-444株を供試した。7H9 broth (Difco) 培養菌を蒸留水で遠心洗浄した後、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)含有リン酸緩衝生理的食塩水(PBS)に浮遊させたものを-80°Cに保存し、用時溶解して実験に供試した。

(2) マウス

BALB/c系雌マウス(6~12週齢)(日本クレア)を用いた。

(3) 薬剤

KRM(鐘淵化学工業)、ヨクイニン(小太郎漢方製薬)および麻黄附子細辛湯(小太郎漢方製薬)を供試した。なお、SLPIとしてはhalf-sized SLPI(1/2 SLPI)(帝人)を用いたが、このものは、C末端ドメイ

ンからのみなる recombinant SLPI 標品であり、好中球プロテアーゼインヒビターとしての活性がほぼ 100% 保存されている。

(4) マウス腹腔マクロファージ内被食菌の細胞内増殖に及ぼす影響

8~12週齢のマウスに Zymosan A の 1mg を腹腔内投与し、4日後に2%ウシ胎児血清 (FBS) (Bio Whittaker, USA) 加ハanks氏液 (HBSS) で腹腔浸出細胞を回収した。遠心洗浄後、5%FBS-RPMI 1640培地に細胞を浮遊させ、その150 μ l を培養用平底 well (96穴: Becton Dickinson) (3×10^5 /well) に加え、5% CO₂ 下、37 $^{\circ}$ C、2時間培養した。次いで、2%FBS-HBSS で非附着細胞を洗浄・除去し、得られた附着細胞画分をマクロファージとして用いた。この細胞に 1/2 SLPI (100ng/ml), ヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯 (いずれも 100 μ g/ml) を含有する 5%FBS-RPMI の 200 μ l を加えて培養した。2日後に培地を除去し、2%FBS-HBSS で洗浄した後に 5%FBS-RPMI に浮遊させた *M. avium* 菌液の 100 μ l (1.5×10^6 CFU/well) を加えてさらに培養した。2時間後に非食菌を 2% FBS-HBSS で洗浄除去した後、再び上述の薬剤を含有する培地を加えて7日間にわたって培養した。所定時間後に、well に 0.23% ラウリル硫酸ナトリウム (SDS) 80 μ l を加えて細胞を溶解させた。これを 120 μ l の 20% BSA-PBS と混じて SDS を中和した後、得られた細胞溶解液中の CFU を 7H11 寒天培地上で 37 $^{\circ}$ C、6日培養後に生育したコロニー数を顕微鏡下で計測した。

(5) *M. avium* 感染マウスの KRM 治療効果に及ぼす薬剤の影響

6週齢のマウスに供試菌株を静脈内接種 (1×10^7 CFU) し、翌日より臨床投与量相当の KRM (20mg/kg) の単独あるいは 1/2 SLPI (100mg/kg), ヨクイニン (50mg/kg), 麻黄附子細辛湯 (50mg/kg) との各併用投与を1週間に1回あるいは5回行った。なお、1/2 SLPI は腹腔内投与、その他の薬剤は経口投与した。感染8週後にマウスを屠殺して肺ならびに脾を摘出し、蒸留水中でホモジナイズ後に、得られたホモジネート中の CFU を 7H11 寒天培地上で 2週培養後に計測した。

結 果

(1) 1/2 SLPI のマクロファージ抗 MAC 抗菌活性に及ぼす影響

Table 1 に示したように、1/2 SLPI で 2日間前処理されたマクロファージの MAC 食能は非処理のそれと差を認めなかった。この感染マクロファージを 1/2 SLPI 存在下でさらに 7日間培養したところ、1/2 SLPI 処理マクロファージでは非処理マクロファージに

Table 1 Effects of half-sized secretory leukocyte protease inhibitor (1/2 SLPI) on anti-*Mycobacterium avium* activities of murine peritoneal macrophages^{a)}

Agent	Concentration	Log CFU/well ^{b)}	
		0-time	7-day
None	—	4.28 \pm 0.01	5.44 \pm 0.08
1/2 SLPI	100 ng/ml	4.30 \pm 0.02	5.33 \pm 0.03

a) Monolayer cultures of peritoneal macrophages on 96-well prepared by seeding 3×10^5 of Zymosan A-induced peritoneal exudate cells were incubated with 100 ng/ml of 1/2 SLPI at 37 $^{\circ}$ C for 2 days. Then, macrophage monolayers were incubated with culture medium containing 1.5×10^5 CFU of *M. avium* N-444 at 37 $^{\circ}$ C for 2h, and washed to remove the extra cellular bacteria. The macrophages were further cultivated in culture medium with or without SLPI at 37 $^{\circ}$ C for up to 7 days.

b) Mean \pm SEM (n=3).

Table 2 Effects of Yokuinin (YOK) and Mao-Bushi-Saishin-To (MBST) on anti-*Mycobacterium avium* activities of murine peritoneal macrophages^{a)}

Agent	Concentration	Log CFU/well ^{b)}	
		0-time	7-day
None	—	4.06 \pm 0.02	5.50 \pm 0.18
YOK	100 μ g/ml	4.08 \pm 0.02	5.36 \pm 0.36
MBST	100 μ g/ml	4.07 \pm 0.01	5.25 \pm 0.37

a) Monolayer cultures of peritoneal macrophages on 96-well prepared by seeding 3×10^5 of Zymosan A-induced peritoneal exudate cells were incubated with 100 μ g/ml of YOK or MBST at 37 $^{\circ}$ C for 2 days. Then, macrophage monolayers were incubated in culture medium containing 1.5×10^5 CFU of *M. avium* N-444 at 37 $^{\circ}$ C for 2h, and washed to remove the extra cellular bacteria. The macrophages were further cultivated in culture medium with or without YOK or MBST at 37 $^{\circ}$ C for up to 7 days.

b) Mean \pm SEM (n=4).

比べて若干の抗 MAC 活性の亢進が認められたが、統計的に有意なものではなかった。

(2) ヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯のマクロファージ抗 MAC 抗菌活性に及ぼす影響

Table 2 には、1/2 SLPI の場合と同様なプロトコルで、ヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯のマクロファージ抗 MAC 抗菌活性に及ぼす影響を検討した成績を示した。これらの薬剤も、マクロファージの MAC 食能に特に有意な影響を及ぼさなかったが、これらの薬剤処理を受けたマクロファージの抗 MAC 抗菌活性は若干亢進する

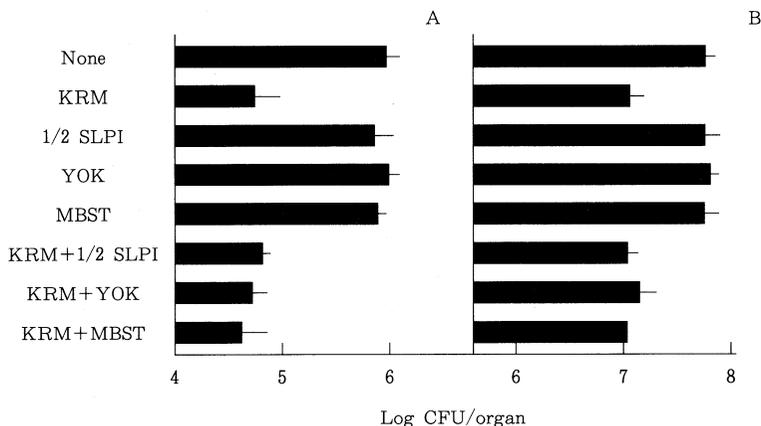


Fig. 1 Effects of half-sized secretory leukocyte protease inhibitor (1/2 SLPI), Yokuinin (YOK) and Mao-Bushi-Saishin-To (MBST) on therapeutic efficacies of KRM-1648 against *Mycobacterium avium* infection induced in mice: Changes in the bacterial loads in the lungs (A) and spleen (B) at 8 weeks after infection.

Mice infected intravenously with 1×10^7 of organisms were given each drug alone, or in combination of KRM-1648 with 1/2 SLPI, YOK or MBST by gavage, except for SLPI which was given via ip route, once a week, from day 1 until the end of the experiment. The doses of test drugs (mg/kg) were as follows: KRM-1648, 20; 1/2 SLPI, 100; YOK, 50; MBST, 50. The Log CFU values of the organs on day 1 after the infection were as follows: lungs, 4.08 ± 0.07 ; spleen, 5.26 ± 0.12 . Each bars were Mean \pm SEM (n=5).

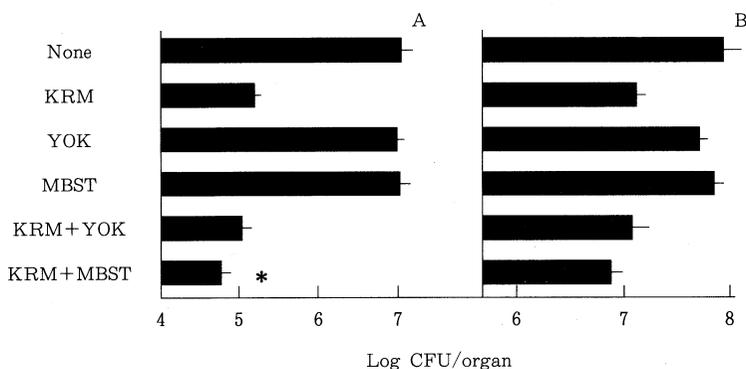


Fig. 2 Effects of Yokuinin (YOK) and Mao-Bushi-Saishin-TO (MBST) on therapeutic efficacies of KRM-1648 against *Mycobacterium avium* infection induced in mice: Changes in the bacterial loads in the lungs (A) and spleen (B) at 8 weeks after infection.

Mice infected intravenously with 1×10^7 of organisms were given each drug alone, or in combination of KRM-1648 with YOK or MBST by gavage, five times per week, except for KRM-1648 which was given at once a week, from day 1 until the end of the experiment. The doses of test drugs (mg/kg) were as follows: KRM-1648, 20; YOK, 50; MBST, 50. The Log CFU values of the organs on day 1 after the infection were as follows: lungs, 4.12 ± 0.07 ; spleen, 5.00 ± 0.14 . Each bars were Mean \pm SEM (n=5).

*: Significantly different from KRM-treated mice ($P < 0.05$, Student's t test).

傾向が認められた。なお、別途行った実験において、麻黄附子細辛湯処理マクロファージの抗MAC活性は非

処理対照マクロファージのそれに比べて統計学的に有意な亢進を認めた場合もあった(未発表)。

(3) MAC感染マウスに対するKRMの治療効果に及ぼす1/2 SLPI, ヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯の影響

われわれはこれまでにKRMのMAC感染マウスに対する治療効果について報告してきているが、今回の実験でも、Fig. 1およびFig. 2に示したように、MAC感染マウスに対するKRM投与は感染臓器内でのMACの増殖を有意に低下させることが確かめられた。この場合、1/2 SLPI, ヨクイニンあるいは麻黄附子細辛湯の週1回の併用投与はKRMの治療効果の発現にはほとんど影響を与えず、また、これら薬剤の単独投与下での治療効果も全く認められなかった(Fig. 1)。しかし、Fig. 2に示したように、ヨクイニンあるいは麻黄附子細辛湯の投与回数を週5回に増やした場合には、麻黄附子細辛湯の併用でKRMの治療効果が有意に高められた。この場合もヨクイニンあるいは麻黄附子細辛湯の単独投与は治療効果を示さなかった。

考 察

われわれは、MAC感染マウスのKRMによる化学療法経過中、臓器内感染菌は一過性に殺菌されるものの、感染2~4週後には増加に転じること、そしてこの再増殖は抑制性サイトカインのTGF- β やIL-10、特に前者の臓器内レベルの上昇とおおむね連動していること、またこれらのサイトカインはマクロファージの抗MAC殺菌能に対して抑制的に働くことなどを見いだしている²⁷⁾。同様にBermudezら²⁸⁾によりMAC感染2週目以後のphaseでは脾細胞のIL-10産生能が著しく亢進することが報告されている。

こうした成績は、抑制性サイトカインがMAC感染に対する宿主抵抗性の減弱に、ひいては感染菌の感染部位への定着と増殖に何らかのかたちで関わっていることを示唆するもののように思われる。抑制性サイトカインカスケードの活性化は、一つにはMAC感染に伴う炎症反応に付随したマクロファージの活性化に起因したものである^{1) 2)}、炎症剤の投与によりこのような現象が抑えられる可能性が考えられる。

そこで、MAC感染マウスのKRMによる化学療法に抗炎症作用を有する1/2 SLPI, ヨクイニンあるいは麻黄附子細辛湯の併用投与を行うことにより、KRMの*in vivo*抗菌活性すなわち治療効果発現にどのような影響がみられるかについて検討した。

今回は、MAC感染マウスへのKRMの投与は週1回でもその治療効果が認められるという以前のわれわれの成績²⁹⁾に鑑みて低用量での治療を試みた。この時、併用薬剤はKRMと同様に週1回投与、あるいは週5回投与するという2つの方法で治療効果の検討を行った。

週1回投与法の場合、1/2 SLPI, ヨクイニンおよび麻黄附子細辛湯はMAC感染マウスに対するKRMの治療効果に見るべき影響を及ぼさなかった。しかしながら、KRMを週1回、他の併用薬剤を週5回投与した場合には、KRMの治療効果は麻黄附子細辛湯の併用投与によって有意に高まることが分かった。

今回の成績は、麻黄附子細辛湯はMAC感染マウスに対するKRMの治療効果を増強させる方向に働き得るが、1/2 SLPIとヨクイニンにはそのような作用はないことを示している。他方、別の観点からすれば、これらの抗炎症性薬剤は少なくともKRMの治療効果を低下させるものではないということを示していると言える。

Table 1および2に示したように、今回供試した3種の薬剤はマクロファージ内MACの増殖を若干抑制する傾向を示すことがわかった。この作用はこれら薬剤がマクロファージに直接作用してその抗菌活性を増強させたことに起因するものなのか、あるいはマクロファージの抑制性サイトカイン産生を抑制したことによる間接的な影響によるものなのかは不明である。しかしながら、SLPI遺伝子のover expressionによりマクロファージのTNF- α 産生抑制がみられるという報告³⁰⁾や、ある種の漢方薬にはbiological response modifiersとしての活性が認められるとの報告¹⁶⁾もあり、これらの薬剤がマクロファージに作用してその細胞機能を何らかのかたちで制御している可能性は否定できないと思われる。

謝 辞

薬剤を御分与頂いた鐘淵化学工業株式会社、小太郎漢方製薬株式会社および帝人株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) 富岡治明: 抗酸菌感染症が難治性である理由を探る. 日本細菌学誌. 1995; 50: 687-701.
- 2) 富岡治明: 抗酸菌症と免疫. 臨床と微生物. 1997; 24: 45-52.
- 3) 赤木竜也, 佐藤勝昌, 清水利朗, 他: マウス実験的 *Mycobacterium avium* 感染症に対するベンゾキサジノリファマイシン KRM-1648, クラリスロマイシンおよびレボフロキサシンの *in vivo* 治療効果: 非ステロイド抗炎症剤ジクロフェナク Na 投与の影響. 結核. 1997; 72: 491-497.
- 4) Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, et al.: Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. *In vitro* modulation of T cell responses in leprosy. J Immunol. 1993; 150: 5501-5510.

- 5) Tossi Z, Young T-G, Averill LE, et al.: Induction of transforming growth factor β -1 by purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1995; 63: 224-228.
- 6) Dahl K, Shiratsuchi H, Hamilton BD, et al.: Selective induction of transforming growth factor β in human monocytes by lipoarabinomannan of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1996; 64: 399-405.
- 7) 木田厚瑞: Secretory leukoprotease inhibitor—臨床応用への可能性をめぐって。呼吸。1994; 13: 363-370.
- 8) 今泉 厚, 鈴木洋二: マトリックスの障害。肺と心。1992; 39: 193-201.
- 9) 鈴木洋二, 今泉 厚: 肺気腫におけるプロテアーゼとアンチプロテアーゼ。THE LUNG. 1993; 1: 13-17.
- 10) ヨクイニンエキス散研究班: 伝染性軟属腫に対する「ヨクイニンエキス散」の臨床効果—placeboを対照とした多施設二重盲検法による比較試験—。皮膚。1987; 29: 762-773.
- 11) 神崎 保: 青年扁平疣贅に著効を奏したヨクイニンエキス錠の内服療法。新薬と臨床。1992; 41: 894-897.
- 12) 山田義貴, 出来尾哲, 地土井襄聖: ヨクイニン内服が著効を呈した幼児の尖圭コンジロームの一例。皮膚科の臨床。1993; 35: 1020-1021.
- 13) 山田義貴, 今岡千治, 出来尾哲, 地土井襄聖: 青年性扁平疣贅および尋常性疣贅に対するヨクイニンの有用性の検討。西日本皮膚科。1993; 55: 106-111.
- 14) 中川浩一: ヨクイニン内服が著効を示した尋常性疣贅の一例。新薬と臨床。1995; 44: 2067-2071.
- 15) 中山宗春: Coix lacryma (ハトムギ) 製剤の抗癌作用について。Ehrlich 腹水癌による形態学的研究。千葉医学会雑誌。1958; 34: 324-325.
- 16) 八木 晟: ハトムギ(薏苡仁)の抗炎症・抗腫瘍活性。医薬ジャーナル。1989; 25: 545-548.
- 17) ヒキノヒロシ: 薏苡仁の化学と薬理。現代東洋医学。1988; 9: 51-54.
- 18) 溝口靖紘, 阪上吉秀, 北村瑞穂, 他: ハトムギ抽出成分の *in vitro* における抗体産生と mitogen 刺激によって誘導されるリンパ球幼若化反応に及ぼす影響。和漢医薬学誌。1986; 3: 170-176.
- 19) 丹羽鞠負, 宮地良樹, 今村貞夫, 他: ヨクイニンの薬理作用機序の検討。皮膚科紀要。1986; 81: 321-331.
- 20) Hidaka Y, Kaneda T, Amino N, et al.: Chinese medicine, Coix seeds increase peripheral cytotoxic T and NK cells. *Biotherapy.* 1992; 5: 201-203.
- 21) 江田昭英, 勝田栄二, 渡辺茂勝: 生薬の抗アレルギー作用についての吟味。日薬理誌。1970; 66: 366-378.
- 22) 江田昭英, 西依 健, 永井博式, 他: 和漢薬の抗アレルギー作用—I型およびIV型アレルギー反応に対する作用—。日薬理誌。1982; 80: 131-141.
- 23) 久保道徳, 田中基晴, 松田秀秋, 他: 附子の抗炎症作用。日本薬学会第100年会講演要旨集。1980: 244.
- 24) 加地正郎, 柏木征三郎, 林田一男, 他: 高齢者の感冒および気管支炎に対する麻黄附子細辛湯エキスカプセルの効果。臨床と研究。1992; 69: 3278-3284.
- 25) 加地正郎, 加地正英, 柏木征三郎, 他: 麻黄附子細辛湯エキスカプセルのかぜ症候群に対する効果—retrospective 調査による検討—。臨床と研究。1995; 72: 2855-2859.
- 26) 高木康博, 前田章子, 上羽 昇, 他: 高齢マウスのインフルエンザウイルス感染に及ぼす麻黄附子細辛湯の効果。和漢医薬学誌。1995; 12: 420-421.
- 27) Tomioka H, Sato K, Shimizu T, et al.: Effects of benzoxazinorifamycin KRM-1648 on cytokine production at sites of *Mycobacterium avium* complex infection induced in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 357-362.
- 28) Bermudez LE, and Champsi J: Infection with *Mycobacterium avium* induces production of interleukin-10 (IL-10), and administration of anti-IL-10 antibody is associated with enhanced resistance to infection in mice. *Infect Immun.* 1993; 61: 3093-3097.
- 29) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに対するベンゾキサジノリファマイシン系薬剤 KRM-1648 の効果—投与回数との検討。結核。1993; 68: 683-686.
- 30) Jin F-Y, Nathan C, Radzioch D, et al.: Secretory leukocyte protease inhibitor: A macrophage product induced by and antagonistic bacterial lipopolysaccharide. *Cell.* 1997; 88: 417-426.