

Alboverticillin, Triculamine ならびに O-Carbamyl-D-Serine の抗結核性についての検討

金井 興美・小関 勇一・中村 玲子
岡本 茂広・室橋 豊穂

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 41 年 10 月 24 日

PRECLINICAL EVALUATION OF ALBOVERTICILLIN, TRICULAMINE, AND O-CARBAMYL-D-SERINE AS A NEW ANTITUBERCULOUS ANTIBIOTIC*

Koomi KANAI, Yuichi KOSEKI, Reiko NAKAMURA,
Shigehiro OKAMOTO and Toyoho MUROHASHI

(Received for Publication, October 24, 1966)

Alboverticillin and a similar substance B 626-Y 2 are a water-soluble basic antibiotic of peptide nature¹⁾. Triculamine is also a water-soluble basic antibiotic which can be classified into a peptide antibiotic group because of its chemical properties²⁾. O-carbamyl-d-serine (OCDS) is a water-soluble amino acid antibiotic³⁾. Preclinical evaluation of these streptomyces-originated antibiotics was made *in vitro* and *in vivo* for a possibility that they might be effective in the treatment of tuberculosis.

In vitro experiments were conducted using Kirchner semi-solid agar medium containing horse serum in 10%. The medium was dispensed into test tubes in the amount of 5 ml, into which test antibiotic was added so that the concentrations may be ranged from 32 mcg/ml to 0.5 mcg/ml in two-fold dilutions. Test microorganisms were inoculated in the dose of 0.001 mg. Reading of bacillary growth was made after 3 week incubation at 37°C and the minimum inhibitory concentration was recorded. H 37 Rv and its variant strains resistant to streptomycin, kanamycin, viomycin, or to capreomycin, *M. bovis* (Ravenel), and *M. avium* (Kirchberg) were used as test strains. Alboverticillin, B 626-Y 2, and triculamine were proved to have a potentiality to inhibit the growth of H 37 Rv in the concentration below 5 mcg/ml. H 37 Rv substrains resistant to viomycin, kanamycin, or to capreomycin were less sensitive to the activity of those three antibiotics (Table 1 and 2). On the other hand, OCDS was not effective even in the concentration of 200 mcg/ml.

In vivo experiments were conducted using male mice of dd strain weighing around 18 g and guinea pigs weighing around 400 g. Therapeutic effect of B 626-Y 2 and triculamine was evaluated by the comparison of % survival curves of the treated and untreated groups of mice infected intravenously with 1 mg of H 37 Rv or of Ravenel. These two antibiotics were administered intraperitoneally in the maximum 4 mg daily dose, for a given period starting from the next day of infection. There was no indication of acute, subacute, or chronic toxicity of the antibiotics at least during the experimental period. And, they could prolong the survival day of those fatally-infected mice to some extent. However, as shown in Fig. 1 and 2, such ac-

* From Department of Tuberculosis, National Institute of Health, Kamiosaki-Chojamaru, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan.

tivity was so poor in comparison with that of streptomycin, kanamycin, or of capreomycin. It does not appear that this result can support exploratory clinical application of the antibiotics. As for OCDS, animal experiments were conducted with the purpose to examine a possibility that it might have a synergistic effect on cycloserine. Such synergistic effect was examined by combined administration of both drugs (50 mg and 50 mg for a day) in experimental guinea pig tuberculosis comparing with the cases of single administration of each drug in the dose of 100 mg. The comparison was made concerning spleen viable counts, lung viable counts, spleen weight, and tuberculous involvements in the lymphnodes, and viscera. As shown in Table 3, however, clearcut results were not obtained regarding such synergistic effect. The same situation was true with the case of combined use of both antibiotics in experimental mouse tuberculosis (Table 4).

新抗結核剤の開発に関して、他研究室と協力して探索を続けてきた著者らが、過去3年の間毒性と試験管内抗菌力とにおいて、一応満足すべき成績を得た物質に、Alboverticillin¹⁾と Triculamine²⁾とがあり、また試験管内抗菌力は弱くとも毒性がなく、そして Cycloserine (以後 CS と略す)との協同作用が期待されたものに *o*-Carbamyl-d-serine³⁾(OCDS と略す)があつた。これらはいずれも、Streptomyces より由来した抗生物質であつて、それぞれペプチド系、そしてアミノ酸系の新物質である。ことに Alboverticillin は同じく塩基性水溶性ペプチドである Capreomycin (CAM と略す)がすでに臨床的に用いられている現在、ある程度期待がもてたし、また Triculamine もペプチド性の毒性の少ない塩基性水溶性の抗生物質であり、しかしその抗菌スペクトルがきわめて狭い点特徴で、これも注目に値するものであつた。さらにまた CS が臨床的に広く用いられながら、その毒性が多くの問題をかかえている場合、OCDS の利用価値も一応検討すべきであると考えられる。そこでこれら3種の物質の、マウスあるいはモルモット実験結核症に対する治療効果の検討を行なつたが、その成績は臨床段階への発展を支持するほどのものではなかつた。しかし今後の抗生物質研究への参考資料として、現在までの知見を記録に止めたい。

実験方法及び材料

試験管内実験：使用培地は馬血清を10%に含有したキルヒナー半流動寒天培地で、これに32 mcg/ml より0.5 mcg/ml にいたる倍数希釈系列が培地中で成立するように被検薬剤を加え、さらに小川培地上の若い発育菌を 10^{-3} mg 接種し、3週間37°Cに培養したときの最少発育阻止濃度(MIC と略す)をもつて薬剤効果を判定した。対照薬剤として Dihydrostreptomycin sulfate を用いた。菌液の調製は蒸留水を媒液とした手振法によつた。菌株としては H 37 Rv を標準株に選び、耐性交

叉検討の意味を含めるためには H 37 Rv-KM-R (KM 1,000 mcg/ml 耐性)、H 37 Rv-VM-R (Viomycin 1,000 mcg/ml 耐性)、H 37 Rv-CAM-R (CAM 250 mcg/ml 耐性)を併用した。また牛型株として Ravenel 株、鳥型株として Kirchberg を被検株に加えた場合もある。Alboverticillin に関してはその近縁物質 B 626-Y 2 物質を合わせ検討する必要があつた。

動物実験：動物として市販 dd 系マウスの体重18g前後の雄、あるいは出発体重400g前後のモルモットを使用した。治療効果の判定方法として、マウスでは静注1mg 感染動物の生存日数(生存率)を比較する方法、あるいは少量感染動物の組織内感染菌数の消長を比較する方法をとり、モルモットでは罹患度、脾重量、組織内感染菌数の比較を行なつた。感染菌として H 37 Rv, Ravenel のいずれかを使用した。薬剤投与はいずれの場合も、マウスでは腹腔内に、モルモットでは腋窩部皮下に毎日1回行なつた。治療開始はマウスでは感染翌日より、そしてモルモットでは1週間後からであつた。

実験成績

主題1：Alboverticillin およびその近縁抗生物質 B 626-Y 2 の試験管内抗菌力。St. alboverticillatum および類似の B 626-Y 2 株の培養濾液より、水溶性塩基性ペプチドが梅沢ら¹⁾によつてはじめて分離されたのは1958年であるが、有毒結核菌に対する抗菌力テストの依頼を受けて、そのサンプル B 626-Y 2 について最初の試験管内実験を行なつたのは1963年2月である。以来1965年9月までにこれらの抗生物質について4回の検討を繰り返したが、その最後は B 626-Y 2 の化学的精製過程において分かれた2つの分画のそれぞれについても比較検討した。成績は Table 1 に総括して示した。一般的にいつて H 37 Rv 株に対する MIC は、B 626-Y 2 が4 mcg/ml で、Alboverticillin は1 mcg/ml と8 mcg/ml の場合とがあり、大きく動揺している。また

第4回のテストにおける B 626-Y 2 の2つの Lot は、たまたま精製過程において2つの分画に分かれたものであるが、化学的にそれらを識別することは困難で、ただ M. 607 を用いた Alboverticillin 単位で力価を比較すると、Lot 4051-1 が 4,600 mcg/mg, Lot 4051-C 1 が 100 mcg/mg であつた。したがつて、後者が結核菌に対して効果をもたないのはある程度予想されていた。他方、SM は 1 mcg/ml を MIC として安定した効果を示した。また牛型株 Ravenel はこれらの抗生物質に対して多少感受性が弱く、その発育阻止には少なくとも倍の濃度が必要であつた。鳥型株は 32 mcg/ml までの濃度では、いずれの抗生物質にも反応を示さなかつた。また Viomycin, KM, CAM 耐性菌の発育阻止には、B 626-Y 2, Alboverticillin とともに倍量、ないし4倍あるいはそれ以上の濃度を必要としたが、この傾向は SM に関しても同様であり、完全な耐性交叉とはみられない。

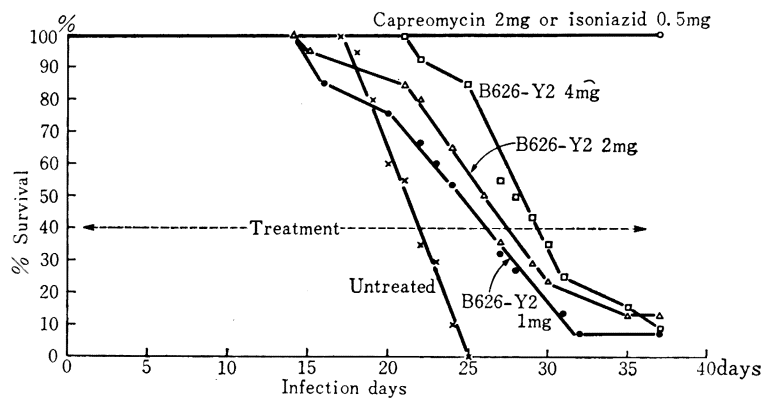
主題 2: マウス実験結核症に対する B 626-Y 2 の治療効果(延命効果)。上述の試験管内実験によつて、Alboverticillin ないし B 626-Y 2 の抗菌力は SM には及ばないが、二次抗結核剤の資格にはなりうるものと考えられた。そこで Table 1 の Exp. 3 における B 626-Y 2 を用いて、マウス実験結核症の治療実験を行なつた。10 匹ないし 15 匹よりなる 6 群の動物を用意し、ソートン培地上発育の Ravenel 株 0.55 mg (20×10⁵ V. U.) を用いて一様に静注感染した。翌日非治療対照群を除いた他 5 群の治療を開始した。うち 3 群は B 626-Y 2 1 日量 4 mg, 2 mg あるいは 1 mg を投与し、残り 2 群には CAM 2 mg あるいは Isoniazid 0.5 mg を投与した。投与期間は 5 週であるが、日曜日は投与を休止した。成績は生存率曲線として、Fig. 1 に示した。対照群は 17 日より 25 日にかけてほとんど直線関係を示して全動物死亡し、他方 CAM, Isoniazid 治療群は 37 日の観察期間中 100% の生存率を示した。B 626-Y 2 治療 3 群はすべてこの2つの直線の間に入つており、その投与量に応じて多少の延命効果がみられた。しかしそのいずれの群

Table 1. Growth-Inhibitory Activity *in Vitro* of Alboverticillin and Related Antibiotic B 626-Y 2 against *M. Tuberculosis* (H 37 Rv) *M. Bovis* (Ravenel), and *M. Avium* (Kirchberg)

Exp. no. date of exp.	Test strain	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)		
		B 626-Y 2	Alboverticillin sulfate	Dihydrostreptomycin sulfate
1. Feb. -22-63	H 37 Rv	32		
2. Sep. -13-63	H 37 Rv		1	
3. Sep. -16-64	H 37 Rv	4		1
	H 37 Rv-CAM-R*	8		2
	H 37 Rv-KM-R**	16		8
	H 37 Rv-VM-R***	32		>8
	Ravenel	8		2
4. Sep. -29-65	H 37 Rv	(Lot 4051-1) 4	(Lot 4051-C 1) >32	8
	H 37 Rv-KM-R**	16	>32	16
	H 37 Rv-VM-R***	16	>32	16
	Ravenel	4	>32	> 8
	Kirchberg	>32	?	>32

Note: Medium.....Kirchner semi-solid agar containing horse serum in 10%
 Size of inoculum.....0.001 mg of the growth on Ogawa glycerol egg slant. Reading of growth.....After 3 week incubation
 * Resistant to capreomycin ** Resistant to kanamycin
 *** Resistant to viomycin

Fig. 1. Preclinical Evaluation of B 626-Y 2 as a New Antituberculous Antibiotic (Mouse survival test)



Note: B 626-Y 2 antibiotic used here was the same sample as indicated in Exp. 3 in Table 1.

も 37 日目の生存率は 15% 以下であつて、CAM の 100% 生存率と比較すれば、その臨床的価値を高く予想することは困難である。ただし B 626-Y 2 の慢性毒性と思われる症状は、少なくともこの投与期間中外見的には観察されなかつた。

主題 3: Triculamine の試験管内抗菌力。前後 3 回行なつたテストの成績を Table 2 に総括した。本抗生物質にはこの間において、いまだ化学的精製の発展段階にあり、ことに Exp. 1 のサンプルは、その後薄層クロマトグラフィ操作によつて2つの分画に分かれ、その一

方のみ有効であることが分かった。こうして精製の進んだサンプルを用いての Exp. 2 においては、Triculamine の H 37 Rv 株に対する MIC は、はじめの 8 mcg/ml より 4 mcg/ml になった。また H 37 Rv-SM-R, H 37 Rv-KM-R, H 37 Rv-CAM-R に対する発育阻止効果を SM のそれと比較してみるならば、これらの抗生物質との間に Triculamine は交叉耐性をもたないことが分かる。Exp. 3 におけるサンプルは動物実験用に分与されたものであるが、再確認の目的で H 37 Rv のみを対象株としてテストを繰り返した。同時に小川鶏卵培地をも併用して、その培地環境における効力変動を検討した。結果はキルヒナー半流動で 8 mcg/ml を MIC としたのに対し、小川培地においては 32 mcg/ml でも H 37 Rv の発育を阻止しえなかつた。力価の安定、純度につ

いて今後の研究が必要に思われた。

主題 4: マウス実験結核症に対する Triculamine の治療効果 (延命効果)。上述の試験管内実験によつて、Triculamine の抗菌力はやはり二次抗結核剤の資格に属するものと考えられたので、10 匹の 5 群の動物を用意し、これらを一様に H 37 Rv 株 1 mg (9×10^6 V.U.) で静注感染して翌日より治療を開始した。1 群は非治療対照群とし、残り 4 群はそれぞれ SM 1 mg, KM 1 mg, Triculamine 4 mg あるいは Triculamine 1 mg を 1 日投与量として 2 週間治療を行なつた。日曜は投与を休止した。Fig. 2 はそれら 5 群の生存率曲線を比較したものであるが、非治療対照群は 20 日より死亡しはじめ、28 日に 1 匹を残したが、これはそのまま生存を続けた。そして Triculamine 1 mg, 4 mg 治療群の生存曲線は、

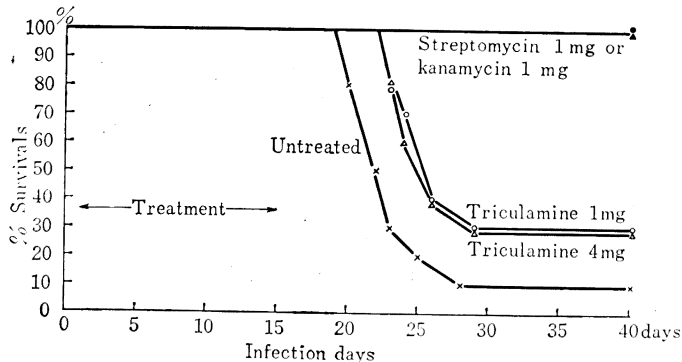
Table 2. Growth-Inhibitory Activity *in Vitro* of Triculamine against *M. Tuberculosis* (H 37 Rv), *M. Bovis* (Ravenel), and *M. Avium* (Kirchberg)

Exp. no. date of exp.	Test strain	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)	
		Triculamine	Dihydro-streptomycin sulfate
1. July-23-65	H 37 Rv	8	2
	Ravenel	16	4
2. Dec.-16-65	H 37 Rv	4	2
	H 37 Rv-SM-R*	4	>32
	H 37 Rv-KM-R**	8	8
	H 37 Rv-CAM-R***	4	4
	Kirchberg	>32	>32
3. April-10-66	H 37 Rv	8 (>32)****	(<6)****

Note: Medium.....Kirchner semi-solid agar containing horse serum in 10%
Size of inoculum.....0.001 mg of the growth on Ogawa glycerol egg slant
Reading of growth.....After 3 week incubation

* Resistant to streptomycin ** Resistant to kanamycin
*** Resistant to capreomycin
**** The result in Ogawa glycerol egg slant

Fig. 2. Preclinical Evaluation of Triculamine as a New Antituberculous Antibiotic (Mouse survival test)



Note: Triculamin used here was the same sample as indicated in Exp. 3 in Table 2.

この曲線に 3 日のずれを示してほぼ平行に走り、両群とも 3 匹の生存動物がある。これは薬の効果というよりも、死亡が遅れたため発生してきた感染免疫が菌の増殖を阻止した結果と思われる。一方 SM, KM によつては、動物は 100% 生存した。

主題 5: Cycloserine (CS) と O-Carbonyl-D-Serine (OCDS) 併用投与によるモルモット実験結核症の治療実験。Tanaka ら⁴⁾によつて OCDS 自体は *B. subtilis* に対する発育阻止は弱い、CS の抗菌力に対して協力作用をもつことが試験管内実験で示された。著者らの H 37 Rv, Ravenel を用いたキルヒナー半流動寒天での成績は、OCDS 200 mcg/ml によつても発育阻止はみられず、また CS に対する協力作用もとくに観察されなかつたが、OCDS の毒性はきわめて弱いとみられたので、モルモットでの動物実験を行なつた。400 g 前後の雄のモルモット 48 匹を用意し、18 匹の 1 群と 8 匹ずつの 4 群とに分けた。これらをソートン培地上 11 日発育のラブネル株 0.01 mg を用いて一様に下腹部に皮下感染した。1 週間後に治療を開始したが、このさい 18 匹の群より 4 匹を無差異に選んで剖検し、残りは非治療の対照群とした。8 匹ずつの 4 群はそれぞれ SM 10 mg, CS 100 mg, OCDS 100 mg あるいは CS 50 mg, OCDS 50 mg の同時投与によつて治療した。薬剤投与は日曜日を除き毎日行ない、治

Table 3. Preclinical Evaluation of Combined Use of Cycloserine and O-Carbamyl-D-Serine in Experimental Guinea Pig Tuberculosis

Exp. group	No. of animals	Drug for treatment (Daily dose)	No. of animals for autopsy			Therapeutic effect (mean)				
			Pretreatment	Treatment		Spleen weight (g)	Spleen viable counts (log.)	Lung viable counts (log.)	TB* index	
				2 weeks	4 weeks					
1	16	None	4	6	6	0.64	1.55	Undetected	0	
						2.1	4.76			21
						3.8	5.75			28
2	8	SM 10 mg		4	4	1.6	4.18	0.90	12	
						2.3	4.59	0.60	19	
3	8	CS 100 mg		4	4	2.1	4.24	1.66	19	
						2.5	4.89	1.50	21	
4	8	OCDS 100 mg		4	4	2.7	4.62	2.16	22	
						2.5	5.23	0.60	27	
5	8	CS 50 mg OCDS 50 mg		4	4	1.7	3.70	1.85	15	
						2.2	5.08	1.0	23	

Note: Treatment was started one week after infection with *M. bovis* (Ravenel) which was injected subcutaneously in the dose of 0.01 mg.

* See the text.

療2週間で各群の半数を剖検し、治療4週で残り全動物を剖検して実験を終了した。既述のごとく剖検動物に関しては、脾重量、脾肺感染菌数、そして罹患度を比較観察した。罹患度の記載は各所リンパ腺の腫脹と、肺肝脾の結節形成度を(+)の数で表現する、これまでの方法⁵⁾をとり、そのプラスの和をもつて Index とした。成績は Table 3 に示し。こうした所見を非治療群と SM 投与群とを対照として総合的に眺めると、CS 100 mg, OCDS 100 mg の単独投与群よりも、両者を半々とした 100 mg 投与群のほうが少なくとも2週において、感染は阻止されるようであるが、この場合の実験条件と効果の程度を考慮するならば、OCDS の利用価値を積極的に支持するほどの成績ではない。

主題 6: Cycloserine (CS) と O-Carbamyl-D-serine (OCDS) 併用によるマウス実験結核症の治療実験。43 匹のマウスを 13, 10, 10, 10 匹の4群として、これらを Ravenel 株 5×10^{-9} mg で一様に静注感染し、13 匹の群のそのうちの3匹を剖検して、脾を定量培養した。それぞれ KM 1 mg, CS 5 mg, あるいは CS 2.5 mg, OCDS 2.5 mg の併用投与を行なった。投与は日曜を除き毎日継続し、この間1週間に各群より2匹を選び剖検し、脾の感染菌数の消長を定量培養によつて5週まで追求した。成績は Table 4 に示した。KM 1 mg が感染初期の菌数増加をある程度阻止した以外、他の群では対照群との差がみられなかつた。

主題 7: Neomycin (NM) 経口投与を併用した Cy-

Table 4. Preclinical Evaluation of Combined Use of Cycloserine and O-Carbamyl-D-Serine in Experimental Mouse Tuberculosis

Exp. group	No. of mice	Drug for treatment (Daily dose)	Average spleen viable counts (log.)					
			0	1	2	3	4	5 wks.
1	13	None	2.70	3.53	5.07	4.40	3.72	3.38
2	10	KM 1 mg		3.29	4.26	3.47	3.40	3.53
3	10	CS 5 mg		3.57	4.69	4.57	4.47	3.15
4	10	CS 2.5 mg OCDS 2.5 mg		3.42	4.83	4.31	3.48	3.49

Note: Treatment was started the next day of infection with 5×10^{-3} mg of *M. bovis* (Ravenel).

Table 5. Oral Administration of Neomycin in Combination with Cycloserine Treatment in Experimental Mouse Tuberculosis

Exp. group	No. of mice	Drug for treatment (Daily dose)	Average spleen viable counts (log.)		
			1	2	3 wks.
1	10	None	3.04	4.74	3.85
2	10	NM	3.20	4.83	4.42
3	10	CS 5 mg	3.04	4.43	4.23
4	10	NM CS 5 mg	3.95	4.83	4.28

Note: Treatment was started the next day of intravenous infection with 30×10^3 viable units of H 37 Rv.

closerine (CS) によるマウス実験結核症の治療実験。臨床上の効果が認められながらも、動物実験で CS の治療効果を表現することは今日まで多くの場合失敗している⁶⁾⁷⁾。その一つの説明として人の場合と異なり、動物の血清は d-alanine の濃度が高く、これが CS の抗菌力に拮抗することが指摘され⁸⁾、その d-alanine は腸内細菌によつて合成されて吸収されることが可能性として

報告された。著者らは NM の経口投与によつて腸内細菌の増殖活動を抑えた場合の CS の治療効果を検討した。10 匹ずつ 4 群のマウスを用意し、H 37 Rv 3×10^8 V. U. を用いて一様に静注感染した。翌日より Table 5 にみられるように、1 群を非治療対照群とし、残り 3 群を NM, CS, あるいは NM, CS 併用投与群とした。NM 投与は 10 匹のマウスに対し、一日 50 cc の水に NM 50 mg を溶解して与え、これを毎日交換した。1 週ごとに各群より 3 匹の動物を選んで、その脾内感染菌数の消長を定量培養によつて追求して 3 週にいたつたが、Table 5 にみられるごとく、いずれの場合においても治療効果はみられなかつた。

考 察

Alboverticillin, B 626-Y 2, Triculamine に関しては最終的に精製され、その化学構造が決定された安定力価のものについて、さらに検討する必要があるが、少なくともこれまでの Lot については、臨床的段階への発展を支持するほどの成績は得られなかつた。しかしながら試験管内でこの程度の発育阻止効果があり、しかも毒性の少ない抗生物質は、その発見頻度において今日きわめてまれなものである。したがつてこれらの物質の化学的性状と生物学的活性を明白にしておくことは、類似の CAM あるいは SM の有効性と対比して考えて、今後の有効物質探索針に資するうえに必要である。CS・OCDS 併用効果がモルモット、マウスで期待できないため⁶⁾⁷⁾、その困難さははじめより予想されたが、事実そうした結果となつた。Table 3 における CS・OCDS 併用 2 週目の成績は、確かに SM に近い効果であろうが、それが 4 週にいたると治療効果は不明瞭となる。しかも実験条件は感染 1 週ですでに投与を開始しており、薬の作用条件のために有利に考慮されているので、感染後数週たつた進展結核症に対しては、効果はますます期待できないであろう。CS がマウス、モルモットの実験結核症に効果を示さないのは、腸内細菌によつて合成され、宿主の血清中に送込まれる d-alanine の拮抗作用によるものと説明する向きもあるが⁸⁾、これに対して単に CS が急速に排泄されるためにすぎないという反論⁹⁾ もあつて、結論はつきがたいが、少なくとも NM を用いた著者らの実験

では CS の効果が表現されることはなかつた。

総 括

水溶性塩基性ペプチド抗生物質 Alboverticillin, B 626-Y 2 および Triculamine の抗結核性について検討した。それぞれキルヒナー半流動寒天において 5 mg/ml 以下で H 37 Rv の発育を阻止しうる活性をもち、またマウス実験結核症に投与して毒性を示すことなく、その生存日数を延長せしめた。しかしそれぞれ CAM, KM と比較して、その治療効果ははるかに劣り、臨床段階への発展を積極的に支持するほどの成績ではなかつた。O-Carbamyl-D-Serine については、CS との併用効果を期待して、モルモット、マウスの実験結核症に用いたが、十分な投与量にもかかわらず、結論を得るに満足すべき成績を得ることはできなかつた。

この実験において使用せる Alboverticillin, B 626-Y 2 物質は、発見者である予研梅沢博士より分与され、Triculamin もその発見者である理研鈴木博士より分与された。O-Carbamyl-D-Serine は明治製薬より提供を受け、実験計画に関しては梅沢博士より数々のご教示を受けた。稿を終るに当り、これらの方々に謝辞を表したい。

文 献

- 1) 梅沢浜夫他：国立予防衛生研究所年報，17：140，1963.
- 2) Suzuki, S. et al. : J. Antibiotics Ser. A, 投稿予定.
- 3) Okami, Y. et al. : J. Antibiotics Ser. A, 15 : 147, 1962.
- 4) Tanaka, N. et al. : J. Antibiotics Ser. A, 16 : 217, 1963.
- 5) 金井興美他：結核，39：69，1964.
- 6) Patnode, R. A. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis., 72 : 856, 1955.
- 7) Steenken, W., Jr. · Wolinsky, E. : Amer. Rev. Resp. Dis., 73 : 539, 1956.
- 8) Hoepflich, P. D. : J. Biol. Chem., 240 : 1654, 1965.
- 9) Hawkins, J. E. · McCean, V. R. : Amer. Rev. Resp. Dis., 93 : 617, 1966.