

原 著

Ansamycin と Rifampicin の抗 Mycobacterium 作用の比較

東 村 道 雄・水 野 松 司・外 山 春 雄

国立療養所中部病院

一 山 智

名古屋大学医学部第一内科

受付 昭和61年7月29日

COMPARISON OF *IN VITRO* ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITIES OF
ANSAMYCIN AND RIFAMPICIN

Michio TSUKAMURA *, Shoji MIZUNO, Haruo TOYAMA and Satoshi ICHIYAMA

(Received for publication July 29, 1986)

In vitro antimycobacterial activities of ansamycin and rifampicin were compared using Ogawa egg medium and the following conclusions were obtained.

1. The *in vitro* growth-inhibitory activity of ansamycin against *Mycobacterium tuberculosis* strains was 2 to 4 times more active than that of rifampicin. Rifampicin-resistant mutant strain isolated from the H₃₇ Rv strain of *M. tuberculosis* was 160 times more resistant to rifampicin than the parent H₃₇ Rv strain, and it was 128 times more resistant to ansamycin than the parent strain. The responses to ansamycin of rifampicin-resistant strains isolated from patients who received administration of rifampicin were different from strain to strain. Four of eight strains were resistant to 40 µg of ansamycin per ml but other four were less resistant and one of the four was susceptible to 1.25 µg of ansamycin per ml (Table 1 and 2).

2. The response of rifampicin-resistant *Mycobacterium avium* complex strains, the resistance of which was achieved without exposing to rifampicin, were quite different from the response of *M. tuberculosis* strains that achieved their resistance by the administration of rifampicin. Of 40 strains tested, 32 strains (80%) showed natural resistance to rifampicin (40 µg/ml or more) (Table 3). Of these 32, 19 strains (59%) were susceptible to 1.25 µg of ansamycin per ml. The natural resistance to rifampicin did not always accompany the resistance to ansamycin. The *M. avium* complex strains were frequently resistant to rifampicin (80% of the strains were resistant to rifampicin), but 27 (67.5%) of them were susceptible to ansamycin of 1.25 µg/ml (Table 3). Although the relationship between the serotype and the susceptibility to ansamycin was not clearly demonstrated, strains with the serotypes 4, 8 and 16 were often susceptible to ansamycin (Table 3).

3. Ansamycin was more active than rifampicin against *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. nonchromogeni-*

* From the National Chubu Hospital, Departments of Internal Medicine, Obu, Aichi 474 Japan.

cum, and *M. terrae*. Marked difference was observed in the activities to *M. marinum*, *M. xenopi* and *M. haemophilum* (Table 4).

(We thank Prof. Anna Sardi for her kind supply of ansamycin.)

Key words : Ansamycin, Rifampicin, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium haemophilum*

キーワード : Ansamycin, Rifampicin, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium haemophilum*

はじめに

Ansamycin (LM 427) (以下 ASM)^{1)~3)} は, Farmitalia Carlo Erba (Milano) によって作られた Rifamycin SV の誘導体である。Rifampicin (RFP) も Rifamycin SV の誘導体であるので、両者は近縁の化合物である。Farmitalia Carlo Erba の研究者^{1)~3)} の発表によると、ASM は *Mycobacterium tuberculosis* に対して試験管内抗菌作用及び動物実験で RFP よりも勝っていたと言う。ASM と RFP とは、ともに Rifamycin SV 誘導体である以上、当然、両者の間に交叉耐性があると思われるのであるが、Ungheri et al.⁴⁾ は、RFP 耐性 *M. tuberculosis* の発育を ASM が抑制したと述べている。また、'今迄、有効な抗菌、抗生物質がなかった *Mycobacterium avium* complex

の相当数の株の発育を試験管で阻止したという報告が、最近、Heifets & Iseman⁵⁾, Heifets et al.⁶⁾, Cynamon⁷⁾, Woodley & Kilburn⁸⁾, 久世他⁹⁾ によって行われた。

我々は、ASM の抗 *Mycobacterium* 作用について研究した結果、RFP を使用して得た *M. tuberculosis* の RFP 耐性菌は ASM 耐性であるが、*M. avium* complex の RFP「自然」耐性菌は必ずしも ASM 耐性ではないことを見出したので報告する。また、ASM の非定型抗菌菌阻止作用についても若干の新知見を得たので本報に記載する。

実験方法

菌株。使用した菌株名は表1に記した。いずれも私共の研究室の保存株である。

Table 1. Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations of Ansamycin and Rifampicin Against *Mycobacterium tuberculosis* Strains

	Minimal inhibitory concentration	
	Ansamycin	Rifampicin
H ₃₇ Rv	1.25	2.5
Aoyama-B	1.25	5.
H ₃₇ Rv-streptomycin-resistant	1.25	5.
H ₃₇ Rv-kanamycin-resistant	1.25	2.5
H ₃₇ Rv-isoniazid-resistant	1.25	5.
H ₃₇ Rv-viomycin-resistant	1.25	2.5
H ₃₇ Rv-p-aminosalicylate-resistant	1.25	2.5
H ₃₇ Rv-capreomycin-resistant	1.25	5.
H ₃₇ Rv-ofloxacin-resistant	1.25	10.
H ₃₇ Rv-rifampicin-resistant	160.	> 200.

Resistant strains were isolated from the H₃₇ Rv strain by inoculating it on Ogawa egg medium containing antibiotic. The strains were resistant to Streptomycin sulfate, >1,000 µg/ml, Kanamycin sulfate, 1,000 µg/ml, Isoniazid, 10 µg/ml, Viomycin, sulfate 200 µg/ml, p-aminosalicylate. 10 µg/ml, Capreomycin sulfate, 200 µg/ml, Ofloxacin, 100 µg/ml, and Rifampicin, 200 µg/ml, respectively, in Ogawa egg medium.

培地。実験には、「1%小川培地」(以下、小川培地)を使用した。培地は、165×16.5mmの試験管に7mlずつ分注し、90℃60分滅菌することにより斜面培地とした。ASM及びRFPは、いずれも、まず propylene glycol に4mg/mlに溶解し、それを蒸留水で希釈し、その1容を滅菌前の小川培地100容に添加することにより所定の濃度とした。接種に用いた菌は、遅発育抗酸菌では14日培養菌(小川培地)、迅速発育抗酸菌では7日培養菌(小川培地)を0.1%Tween 80水溶液に湿菌量約5mg/mlに浮遊し、これを渦巻白金耳で0.02mlずつ培地に接種した。培地を入れた試験管に、底に3mmの切れ目のあるダブルゴム栓をかぶせ、37℃に培養した。但し、*M. xenopi*は42℃に、*M. marinum*と*M. haemophilum*は28℃に培養した。発育阻止濃度は、迅速発育抗酸菌では7日後、遅発育抗酸菌では14日後、*M. tuberculosis*、*M. bovis*、*M. xenopi*及び*M. haemophilum*では21日後に判定した。

実験結果

1. *M. tuberculosis* に対する発育阻止作用

M. tuberculosis H₃₇Rv株の原株及びその抗結核剤耐性株に対する最小発育阻止濃度(MIC)は、ASMが1.25µg/ml、RFPが2.5~5µg/mlであった。即ち、ASMの発育阻止作用はRFPよりも2~4倍強かった。RFP耐性株はRFP 200µg/mlでも阻止されなかったが、ASMによっては、160µg/mlで発育を阻止された。

次に、患者から分離した*M. tuberculosis*株のASM及びRFPに対する感受性を比較した。RFP未使用患者から分離した12株の中で11株までが、ASM 1.25µg/mlにより阻止され、1株のみがASM 5µg/mlによって阻止された。これに対して、これら12株に対するRFPの阻止濃度は2.5~10µg/mlであった(表2)。

RFPの投与を6ヶ月以上うけて、なお排菌がとまら

なかった患者からの分離株8株は、すべてRFP 40µg/mlに耐性であった。しかし、ASMに対しては、4株が40µg/ml耐性であり、他の4株は1.25~40µg/mlで阻止された(表2)。

2. *Mycobacterium avium* complex 株に対する発育阻止作用

M. avium complex 株に対するASMとRFPの発育阻止作用は菌株差が大きく、両者の間に判然とした関連性はないように思われた(表3)。注目すべきことは、今回、我々が検した*M. avium* complex 株は、RFP出現以前に分離されたか、出現後でもRFP使用前(入院時)に分離された株ばかりであるが、RFPに対してもASMに対しても自然耐性があるものが多い。RFP 40µg/mlに耐性の株は、40株中32株(80%)にも見られたのに対して、ASM 40µg/ml耐性の株は、4株(10%)しかなかった(表3)。ASM 10µg/ml以上耐性の株をとってみても、13株(32.5%)しかなかった。RFP耐性とASM耐性の関連性はないようで、RFP 40µg/ml耐性の株32株中19株(59%)はASM 1.25µg/mlに感受性があった。

ASM感受性と血清型の関係をみると、血清型が、4型、8型、16型のものにASM感受性が高いものがあるように思われた。1型、2型、18型には、高いものと低いものがまじっていた。

3. 種々の抗酸菌のASM及びRFP感受性の比較

ASMに高い感受性を示す菌種は、*M. tuberculosis*、*M. bovis*、*M. kansasii*、*M. marinum*、*M. xenopi*、*M. haemophilum*であった(表4)(*M. tuberculosis*については表1、2参照)。この他、高い感受性を示すことが多い菌種として*M. avium* complex があげられる(表3)。

RFPと比較する時、ASMに対してより高い感受性を示す菌種としては、*M. avium* complex (表3)と

Table 2. Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations of Ansamycin and Rifampicin Against *Mycobacterium tuberculosis* Strains Isolated from Patients

Number of strains, the growth of which were inhibited by the following concentrations :		Ansamycin (µg/ml)						
		1.25	2.5	5.	10.	20.	40.	> 40.
Rifampicin (µg/ml)	1.25							
	2.5	3						
	5.	7		1				
	10.	1						
	20.							
	40.							
	>40.	1 *		1 *		1 *	1 *	4 *

* These eight strains were isolated from eight patients who received the administration of Rifampicin and did not show negative conversion.

Table 3. Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations of Ansamycin and Rifampicin Against *Mycobacterium avium* Complex Strains

		Serotype	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
			Ansamycin	Rifampicin
11001	ATCC 71	1	1.25	> 40.
11004	ATCC 4110	1	> 40.	> 40.
11009	Nagoya-59	1	1.25	5.
11014	W 297	1	1.25	2.5
11016	ATCC 15769	1	> 40.	> 40.
11020	ATCC 15773	1	1.25	5.
11002	ATCC 3717	2	40.	> 40.
11005	ATCC 4121	2	> 40.	> 40.
11015	W 300	2	40.	> 40.
11019	ATCC 17944	2	1.25	> 40.
13021	Okayama NJ 21	4	1.25	> 40.
13-1870	TS-L	4	1.25	> 40.
13-1872	No. 6	4	1.25	> 40.
13016	Tagami NJ 2	4	1.25	2.5
13985	Fukui	6	1.25	> 40.
13885	Banno	7	1.25	> 40.
13013	Ueda NJ 1	8	1.25	5.
13-1868	A-1	8	1.25	> 40.
13-1871	TS-P	8	1.25	> 40.
13023	Natsuno NJ 7	9	20.	> 40.
13984	Onishi	9	1.25	> 40.
13-1869	TS-H	10	1.25	> 40.
13-1873	No. 23	10	1.25	> 40.
13032	Onari NJ 10	12	> 40.	> 40.
13542	ATCC 19076	13	10.	> 40.
13887	Yoshida	14	1.25	> 40.
13033	Mitsui NJ 14	15	40.	> 40.
13009	Iijima NJ 9	16	1.25	2.5
13011	Gamoh NJ 3	16	1.25	5.
13025	Hashimoto NJ 13	16	10.	> 40.
13-2726	Hanai	16	1.25	> 40.
13-2730	Chaya	16	1.25	> 40.
13-2732	Tsukamoto	16	1.25	> 40.
13034	Matsubara NJ 20	18	1.25	> 40.
13038	Suhara NJ 6	18	1.25	> 40.
13039	Sakatani NJ 17	18	20.	> 40.
13543	ATCC 19179	18	1.25	> 40.
13884	Sato	18	10.	> 40.
13008	Saito NJ 24	20	1.25	2.5
13022	Saito NJ 16	20	20.	> 40.

M. nonchromogenicum-*M. terrae* complex があ
げられる (表4)。

考 察

1. *M. tuberculosis* に対する ASM と RFP の発育

阻止作用の比較

M. tuberculosis に対する ASM と RFP の発育阻止
作用に関連して最も注目すべき報告は, Ungheri et
al.⁴⁾ の ASM が RFP 耐性結核菌に対して効果がある
という報告である。しかし, この研究を詳細にみると,

被検株は1株だけで、その発育はASMのみならずRFPによっても阻害されている。従って、観察された現象は、前に東村¹⁰⁾¹¹⁾がPAS耐性及びSM耐性結核菌の発育がPASまたはSMによって多少とも阻害されることを観察したのと同じ現象であると思われる。

我々の観察結果では、H₃₇Rv株のRFP耐性株は明らかにASMにも耐性であった(表1)。しかし、患者から分離した株では、若干事情が異なった。RFP感受性株は12株ともASMに感受性を示した。しかし、RFPを投与された患者から分離され、RFP 40 µg/mlに耐性を示した8株の中4株は、ASM 40 µg/mlにも耐性であったが、他の4株はそれより耐性の度合は低かった。特に1株はRFP 40 µg/mlに耐性でありながら、ASM 1.25 µg/mlで発育が阻止された(表2)。臨床分離株では、RFP耐性株でも必ずしもASM耐性ではないように思われた。

2. *M. avium* complex に対する ASM と RFP の 発育阻止作用の比較

M. avium complex では、RFP 感受性と ASM 感受性の関係は、*M. tuberculosis* の場合と全く異なっていた。被検株 40 株中 32 株 (80%) は RFP 40 µg/ml に耐性であったが、この 32 株中 19 株 (59%) まだが、ASM 1.25 µg/ml に感受性を示した。即ち、RFP 投与によって生じた *M. tuberculosis* RFP 耐性株の場合は、その大部分が多少とも ASM に耐性であったのにたいし、RFP 未使用でも存在する *M. avium* complex の RFP 耐性株の場合は、その 59% が ASM に対して感

受性を示した。従って、*M. tuberculosis* に見られる「RFP 獲得耐性」と、*M. avium* complex で見られる「RFP 自然耐性」とでは、RFP 耐性の機構が異なっているものと考えられる。*M. avium* complex の場合には、RFP 自然耐性株と ASM 自然耐性株があるが、両者の関係は at random であり、特別な関係はないものと考えられる。*M. avium* complex 株における RFP 耐性 (40 µg/ml 耐性) の出現頻度は 80% (32/40) であり、ASM 耐性の出現頻度は 10% (ASM 40 µg/ml 耐性をもって耐性とみなした場合、4/40) ないし 32.5% (ASM 5 µg/ml 耐性を耐性とみなした場合、13/40) である。RFP 40 µg/ml 耐性出現頻度と ASM 5 µg/ml 耐性出現頻度を比較すると、両者の間に統計学的有意差が見られる (χ^2 -test で $\chi_0^2 = 16.5$, $p < 0.001$)。

ASM の *M. avium* complex 株に対する発育阻止濃度は、寒天培地または液体培地を使用した米国の研究者の成績では、0.062~2.0 µg/ml である^{5)~8)}。久世ほか⁹⁾の成績でも 0.05~3.13 µg/ml となっている。Cynamon⁷⁾の成績では、21 株に対する RFP の発育阻止濃度は、0.25~2 µg/ml、ASM の発育阻止濃度は 0.125~1 µg/ml となっていて、ASM の方が阻止能力が強い。阻止に要した RFP と ASM の濃度比は、4 : 1 ないし 1 : 1 のものが多かった。

これに対して、1%小川培地を使用した我々の成績では、発育阻止に要した RFP と ASM の濃度比は 32 : 1 以上のものが大部分であった。即ち、RFP と ASM の阻止能力の差異は、小川培地でより明確であった。

Table 4. Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations of Ansamycin and Rifampicin Against various Mycobacteria

	No. of strains	Number of strains the growths of which were inhibited in the following:														
		Ansamycin (µg/ml)							Rifampicin (µg/ml)							
		>40	40	20	10	5	2.5	1.25	>40	40	20	10	5	2.5	1.25	
<i>M. bovis</i>	10							10					3	7		
<i>M. kansasii</i>	10							10			4	6				
<i>M. marinum</i>	10							10	8			2				
<i>M. xenopi</i>	5							5	4			1				
<i>M. szulgai</i>	10	2	1	3	1		3		3			4	3			
<i>M. scrofulaceum</i>	10				1	5	2	2	1		5	2		2		
<i>M. gordonae</i>	10			1		4		5	2		2	3	3			
<i>M. haemophilum</i>	5							5	4			1				
<i>M. nonchromogenicum</i>	10	3	2	2	3				10							
<i>M. terrae</i>	10			3	7				10							
<i>M. fortuitum</i>	10	9	1						10							
<i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i>	10	10							10							
<i>M. chelonae</i> subs. <i>abscessus</i>	10	10							10							

米国の研究者によれば⁵⁷⁻⁸⁾、寒天培地(7H10 agar medium)または液体培地(7H10 broth)において、RFPは0.25~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で *M. avium* complexの発育を阻止している。もし、これが人体内で通用するとすれば、RFPの血中濃度は0.45g服用で、少なくとも数時間は5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に達しているから¹²⁾⁻¹⁵⁾、RFPが *M. avium* complex 感染症に対して相当の臨床効果を発揮してよい筈である。しかし、実際は、そのような効果は見られないのであるから、寒天培地や液体培地ではRFP(恐らくはASMも)の抗菌力の過大評価が起っていると考えるべきである。これに対して、小川培地では、*M. tuberculosis*にたいするRFPの発育阻止濃度は、大凡2.5~5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、このような菌株にたいしてはRFPの臨床効果が見られ、RFP 25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性株が出現すると臨床効果が見られなくなる¹⁶⁾¹⁷⁾。即ち、小川培地の方が血中濃度に見合った常識的な成績が得られる。従って、我々は、同じく Rifamycin SVの誘導体であるASMの感受性測定についても、小川培地(またはLöwenstein-Jensen培地)を使用する方がよいと考える。

3. 種々の抗酸菌に対するASMの発育阻止作用

M. tuberculosis 及び *M. avium* complex 以外の抗酸菌に対するASMの発育阻止作用については、Heifets & Iseman⁵⁾が、*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. gordonae*に対する作用を報告しているのみである。彼らは、7H11寒天培地を使用し、これらが、いずれもASM 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で阻止されたと述べている。

我々は、1%小川培地を用いて、より広範囲の菌種について、ASM感受性を検討した。その結果、ASMは、*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*の発育を1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で阻止することが分った。従って、これらの菌種による感染症に対してASMが、臨床的にも有効であることが期待される。

しかし、*M. gordonae*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*の感受性は必ずしも高くなかった。

RFP及びASMの原型であるRifamycin SVは、*M. tuberculosis* 及び *M. bovis*の発育を阻止したが、*M. kansasii*をはじめ他の抗酸菌に対しては有効ではなかった¹⁸⁾。それが、RFPのかたちになってはじめて *M. kansasii* に対して有効となった¹⁹⁾⁻²¹⁾。それが、ASMのかたちとなると、上記の3菌種以外に、*M. marinum*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*に対しても有効となり、更に、*M. avium* complex にもある程度、有効性が期待できるようになったことは、注目に値する。

総 括

1. Ansamycin (ASM) は、*Mycobacterium tuberculosis*にたいして、Rifampicin (RFP)と比較して約2~4倍強い試験管内発育阻止作用を示した。RFP耐性の *M. tuberculosis* 株は、通常、ASMにたいしても耐性である。しかし、RFP耐性度の上昇が、原株の160倍であるH37Rv-RFP耐性株のASM耐性度の上昇は128倍であった。RFPを使用した患者から分離されたRFP耐性株のASM耐性度は、まちまちであった。そして8株中1株は、ASM 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ によって阻止され、ASM感性であった。

2. RFP未接触の *Mycobacterium avium* complex株40株中、RFPに40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性を示した株は32株(80%)もあった。この32株中19株(59%)はASM 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性があった。即ち、RFPによって選択された *M. tuberculosis* のRFP耐性株と異なり、*M. avium* complexのRFP耐性株(RFP自然耐性株)は、ASMにたいして感受性を示すことが多い。*M. avium* complex株40株中27株(67.5%)がASM 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性であったので、ASMは *M. avium* complex 感染症にたいして現在最も有望な抗生物質と思われる。*M. avium* complexにおける血清型とASM感受性の関係は明らかではなかったが、血清型4, 8, 16の株に感受性の高いものが多かった。

3. ASMは、*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*にたいしてRFPよりも強い発育阻止作用を示した。

文 献

- 1) Della Bruna, C., Schippacassi, G., Ungheri, D., Jabes, D., Morvillo, E. and Sanfilippo, A.: LM 427, a new spiroperidyl-rifamycin: *In vitro* and *in vivo* studies, J Antibiotics, 36: 1502-1506, 1983.
- 2) Marsili, L., Pasqualucci, C. R., Vigevane, A., Gioia, B., Schilopacassi, G. and Ortonzo, G.: New rifamycin modified at positions 3 and 4. Synthesis, structure and biological evaluation, J Antibiotics, 34: 1033-1038, 1981.
- 3) Sanfilippo, A., Della Bruna, C., Marsili, L., Morvillo, E., Pasqualucci, C. R., Schioppacassi, G. and Ungheri, D.: Biological activity of a new class of rifamycins, spiroperidyl-rifamycins, J Antibiotics, 33:

- 1193-1198, 1980.
- 4) Ungheri, D., Della Bruna, C. and Sanfilippo, A. : Studies on the mechanism of action of the spiro-piperidylrifamycin LM 427 on rifampicin-resistant *M. tuberculosis*, *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 10 : 681-689, 1984.
 - 5) Heifets, L. B. and Iseman M. D. : Determination of *in vitro* susceptibility of mycobacteria to ansamycin, *Am Rev Respir Dis*, 132 : 710-711, 1985.
 - 6) Heifets, L. B., Iseman, M. D., Lindholm-Levy, P. J. and Kaness, W. : Determination of ansamycin MICs for *Mycobacterium avium* complex in liquid medium by radiometric and conventional methods, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28 : 570-575, 1985.
 - 7) Cynamon, M. H. : Comparative *in vitro* activities of MDL 473, rifampin, and ansamycin against *Mycobacterium intracellulare*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28 : 440-441, 1985.
 - 8) Woodley, C. L. and Kilburn, J. O. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* strains to spiro-piperidyl rifamycin, *Am Rev Respir Dis*, 126 : 586-587, 1982.
 - 9) 久世文幸・桜井信男・前川暢夫 : Spiropiperidyl rifamycin (LM 427) の *M. avium-intracellulare* に対する *in vitro* 制菌効果, 日本結核病学会第59回総会報告 (抄録, 結核, 59 : 223, 1984)
 - 10) Tsukamura, M. : The properties of para-aminosalicylic acid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*, *Am Rev Tuberc Pulm Dis*, 75 : 608-617, 1957.
 - 11) Tsukamura, M. : The effect of streptomycin in delaying the growth rate of streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, *J Antibiotics, Series A*, 12 : 105-106, 1959.
 - 12) Furesz, S., Scotti, R., Pallanza, R. and Mapelli, E. : Rifampicin : a new rifamycin. III. Absorption, distribution, and elimination in man, *Arzneimittel-Forschung*, 17 : 534-537, 1967.
 - 13) Porven, G. and Ganetti, G. : Les taux de rifampicine dans le sérum de l'homme, *Revue de Tuberculose et de Pneumologie*, 32 : 707-716, 1968.
 - 14) 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.
 - 15) 束村道雄・横内寿八郎・三輪太郎・小池和夫 : 食前, 食後服用による rifampicin 血中濃度の比較, 結核, 47 : 69-73, 1972.
 - 16) 束村道雄 : 結核菌の rifampicin 耐性の境界値, 結核, 47 : 113-119, 1972.
 - 17) 束村道雄 : 結核菌の rifampicin 耐性形式ならびに耐性の臨床的境界値について, 医療, 26 : 1116-1123, 1972.
 - 18) 束村純雄・束村道雄 : 新抗生物質 rifamycin SV に対する抗酸菌の感受性, 結核, 37 : 586-590, 1962.
 - 19) McClatchy, J. K., Waggoner, R. F., Lester, W. : *In vitro* susceptibility of mycobacteria to rifampin, *Am Rev Respir Dis*, 100 : 234-236, 1969
 - 20) Ryneerson, T. K., Shrouts, J. S. and Wolinsky, E. : Rifampin : *In vitro* effect on atypical mycobacteria, *Am Rev Respir Dis*, 104 : 272-274, 1971.
 - 21) Tsukamura, M. : Susceptibility of *Mycobacterium intracellulare* to rifampicin : A trial of ecological observation, *Japan J Microbiol*, 16 : 444-446, 1972.