

原 著

*Mycobacterium avium* complex 感染マウス  
並びに感染マクロファージ内菌動態に及ぼす  
Rifabutine 並びに Rifampicin の効果

斎藤 肇・佐藤 勝昌・富岡 治明

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 昭和62年9月18日

ACTIVITIES OF RIFABUTINE AND RIFAMPICIN AGAINST  
*MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX INFECTIONS IN MICE  
AND IN PERITONEAL MACROPHAGES

Hajime SAITO\*, Katsumasa SATO and Haruaki TOMIOKA

(Received for publication September 18, 1987)

Activities of rifabutine (RFB) and rifampicin (RFP) against *Mycobacterium avium* complex were studied and the following results were obtained.

When zymosan A-elicited mouse peritoneal macrophages ingesting *M. avium* complex were incubated in culture medium containing either RFB or RFP (1 and 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) for 3 days, microbicidal activity of RFB against the organisms phagocytosed in the macrophages was higher than that of RFP. A significant inhibition of the growth of the organisms in the macrophages was noted in the presence of 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of RFB, and a decrease in the organisms was observed in the presence of 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of RFB. RFP exhibited no such effects.

RFB and RFP decreased in the number of organisms in the lungs and spleen of mice infected with *M. avium* complex when each agent was given by gavage to mice 24 h after infection in the dose of 0.5 (N-276 strain) or 2 (N-260 strain) mg per mouse once daily, 6 times a week, for 4 weeks. The therapeutic effects of RFB were somewhat higher than that of RFP.

**Key words** : *M. avium* complex, *M. avium* complex infection, Rifabutine, Rifampicin, Macrophages

**キーワード** : *M. avium* complex, *M. avium* complex 感染, Rifabutine, Rifampicin, Macrophages

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

## はじめに

*Mycobacterium avium* complex は一般に多くの抗結核剤に対して耐性であり<sup>1)2)</sup>、本菌によるヒトの肺感染症に対しては Kanamycin, Ethambutol, Rifampicin (RFP), その他を含む多剤併用療法が用いられている<sup>3)-6)</sup>が、それとていまだ満足すべきものではないのが現状であろう。

最近、開発された Rifabutine (RFB) (Ansamycin, LM 427) は RFP と近縁の化合物であるが、*M. tuberculosis* や *M. avium* complex に対して RFP よりも強い *in vitro* 抗菌活性を有することが知られている<sup>7)-10)</sup>。先に我々<sup>11)</sup>は RFB は諸種病原性抗酸菌に対して RFP よりも優れた *in vitro* 抗菌活性を有すること、また RFP 耐性 *M. tuberculosis* 菌株に対しても RFB におけるよりも幾分低い耐性を示すことについて報告した。

今回は *M. avium* complex のマウス腹腔マクロファージ (Mφ) 細胞内並びにマウス感染における RFB と RFP の抗菌活性を比較検討したので以下報告する。

## 材料と方法

## 1. 動物

静岡実験動物農業協同組合より購入した ddY 系雌マウス (5 週齢) 並びに C57 BL/6 系雌マウス (8 週齢) を供試した。

## 2. 菌株

7H10 寒天 (Difco) 平板上、平滑、透明 (SmT 型) なコロニー形態を有する *M. avium* complex N-260 株の同種培地上 5% CO<sub>2</sub> 環境下、37°C、10 日培養菌、あるいは N-260 株並びに N-276 株の Dubos Tween®-albumin 培地 (Difco) 中 37°C、5 日培養菌を使用した。

## 3. 薬剤

RFB (Farmitalia Carlo Erba, Italy) 並びに RFP (第一製薬) を使用した。

## 4. Mφ細胞の調製

先に我々が報告した方法<sup>12)</sup>に準じて行った。即ち、Zymosan A (Sigma) 1 mg を C57 BL/6 系マウスの腹腔内へ投与 4 日目に 1% 胎児牛血清加 Hanks' balanced salt solution (FBS-HBSS) で腹腔浸出細胞を採取し、洗浄後、10% FBS-RPMI 1640 培地 (日本製薬) に浮遊させ、その 1 ml (1×10<sup>6</sup>) を培養 Well (径 16 mm; Corning Glass Works, U. S. A) に入れ、5% CO<sub>2</sub> 環境下で 37°C、2 時間培養後、FBS-HBSS で洗浄して非付着細胞を除去し、得られた付着細胞を Mφ として用いた。

5. Mφ内被貪食 *M. avium* complex に対する

## RFB と RFP の効果

上述の Mφ 細胞に、7H10 寒天平板培養の *M. avium* complex の 10% FBS-RPMI 1640 培地による菌浮遊液 (10<sup>8</sup> CFU/ml) の 1 ml を加え、5% CO<sub>2</sub> 環境下で 37°C、1 時間培養後、FBS-HBSS で十分に洗浄して非貪食菌を除いた。これに RFB あるいは RFP を Dimethyl sulfoxid に溶解 (1000 μg/ml) 後 10% FBS-RPMI 1640 培地で 1 あるいは 10 μg/ml になるように希釈したものの 1 ml を加え、5% CO<sub>2</sub> 環境下で 37°C、3 日間——その間 1 日 2 回、新鮮培地と交換——培養後、先に我々が報告した方法<sup>12)</sup>に従って Mφ 内の菌の CFU を 7H10 寒天平板を用いて、5% CO<sub>2</sub> 環境下で 37°C、14 日培養後に算定した。他方、同一の条件下で培養した Mφ を Giemsa 染色し、その数をかぞえた。結果は Mφ 1 個あたりの CFU で示した。

6. 実験的 *M. avium* complex 感染マウスに対する RFB と RFP の効果

*M. avium* complex N-260 株 (1.6×10<sup>7</sup> CFU) あるいは同 N-276 株 (7.8×10<sup>6</sup> CFU) を ddY 系マウスの尾静脈内へ接種し、その 24 時間後より RFB 並びに RFP の蒸留水による 20 mg/ml 液の 0.1 ml (N-260 株感染マウス)、または 1 及び 5 mg/ml 液の 0.1 ml (N-276 株感染マウス) を、また対照マウスでは蒸留水の 0.1 ml を 1 日 1 回、週 6 回、4 週間経口投与し、その後投薬を中止して、4 週間放置した。感染 24 時間後、4 及び 8 週後に屠殺、剖検して、内臓の肉眼的病変の有無の観察、臓器重量の測定を行った。次いで、肺並びに脾をガラスホモジナイザー内で 5 ml の生食水で均等化し、2% NaOH の 0.5 ml を加えて約 20 秒間前処理後、0.5 N HCl で中和し、これを生食水で 10 倍階段希釈して、その 0.1 ml ずつを 7H10 寒天平板上に接種し、5% CO<sub>2</sub> 環境下で 37°C、14 日間培養後に CFU を算定した。なお、7H10 寒天培地を用いての RFB 並びに RFP の *M. avium* complex N-260 株に対する MIC は、それぞれ 0.2 μg/ml 及び 3.13 μg/ml であり、また同 N-276 株に対する MIC は、それぞれ 0.05 μg/ml 及び 1.56 μg/ml であった。

## 結 果

1. RFB 並びに RFP の Mφ 内被貪食 *M. avium* complex に対する効果

Mφ に貪食された *M. avium* complex は、RFB の添加によって用量依存性に増殖が阻止され、1 μg/ml の添加では静菌的作用が、また 10 μg/ml の添加では明らかな殺菌作用がみられた (Fig. 1 A)。他方、RFP の場合には (Fig. 1 B)、1 μg/ml の添加では非添加対照におけると同様な菌の増殖推移を示し、10 μg/ml の添加によって培養 72 時間後に軽度な殺菌作用がみられ

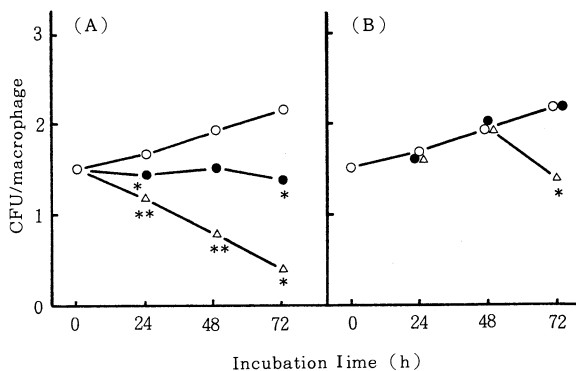


Fig. 1. Antibacterial Activity of Lifabutine (A) and Rifampicin (B) against *M. avium* Complex Phagocytosed in Murine Peritoneal Macrophages.

Values are expressed as mean (n=3).

Symbols: ○, Control; ●, 1 μg/ml; △, 10 μg/ml.

\*: Significantly different from control at  $p < 0.05$ .

\*\* : Significantly different from control at  $p < 0.01$ .

Table 1. Organ weights and lung lesions in *M. avium* complex N-260-infected mice treated with or without rifabutine or rifampicin<sup>a)</sup>

Weeks after infection	Infection	Drug	Dose (mg)	Organ weight as % of terminal body weight		No. of mice with lung lesions			
				Lungs	Spleen	-	1+	2+	3+ <sup>b)</sup>
4	Normal Infected	-	-	0.94 ± 0.04	0.61 ± 0.03	-	-	-	-
		-	-	0.96 ± 0.05	0.93 ± 0.05	6	0	0	0
		RFB	2	0.88 ± 0.03	0.79 ± 0.07	6	0	0	0
		RFP	2	0.96 ± 0.05	0.70 ± 0.04 <sup>c)</sup>	6	0	0	0
8	Normal Infected	-	-	0.76 ± 0.05	0.35 ± 0.04	-	-	-	-
		-	-	0.92 ± 0.08	0.73 ± 0.15	0	2	1	3
		RFB	2	0.73 ± 0.03	0.54 ± 0.03	0	6	0	0
		RFP	2	0.79 ± 0.03	0.52 ± 0.06	0	6	0	0

a) Mice were infected intravenously with  $1.6 \times 10^7$  organisms. Starting one day after infection, mice were given RFB or RFP by gavage, once daily, 6 times a week, for 4 weeks. Values are expressed as mean ± SE (n=6).

b) Symbols: -, no macroscopic lesion; 1+, less than 20 small nodules; 2+, more than 20 small nodules; 3+, many small nodules with a few large nodules.

c) Significantly different from infected controls at  $p < 0.01$ .

たにすぎなかった。

## 2. RFB並びにRFPの実験的 *M. avium* complex 感染マウスに対する治療効果

(1) *M. avium* complex N-260株感染マウスの場合

Table 1は *M. avium* complex 感染マウスに対するRFB並びにRFPの治療効果を、肺及び脾の重量並びに肺の肉眼的病変の程度よりみたものである。感染4

週後においては、肺重量はいずれの動物群においても大差はなかったが、脾では感染によって増加した重量はRFBあるいはRFPの投与によって減少し、非感染正常マウスに近い値を示した。更に、感染8週後になると、感染により増加した肺重量はRFBまたはRFPの投与によって非感染正常マウスに近い値を示し、脾でも同様の傾向がうかがわれた。他方、肺病変は、感染4週後

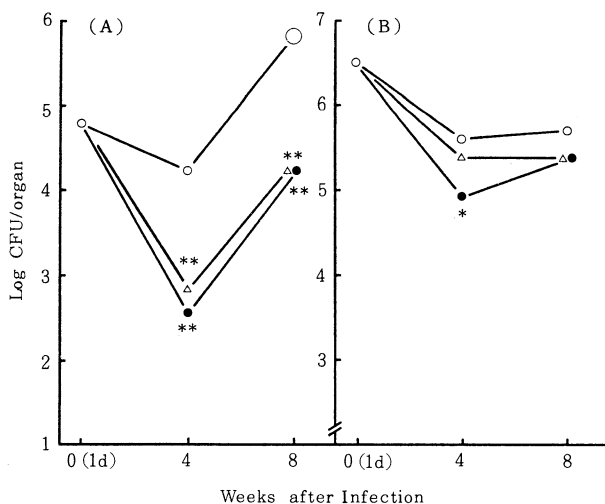


Fig. 2. The Fate of *M. avium* Complex N-260 in the Lungs (A) and Spleen (B) of Mice.

Values are expressed as mean (n=6).

Symbols: ○, Control; ●, RFB (2mg); △, RFP (2mg).

\* and \*\*: See legend of Fig. 1. The experimental conditions were the same as shown in Table 1.

Table 2. Organ weights and lung lesions in *M. avium* complex N-276-infected mice treated with or without rifabutine and rifampicin<sup>a)</sup>

Weeks after infection	Infection	Drug	Dose (mg)	Organ weight as % of terminal body weight		No. of mice with lung lesions			
				Lungs	Spleen	-	1+	2+	3+b)
4	Normal	-	-	1.06 ± 0.08	0.42 ± 0.02	-	-	-	-
		Infected	-	-	1.11 ± 0.17	0.84 ± 0.11	5	0	0
	RFB	0.1	1.02 ± 0.09	0.96 ± 0.21	5	0	0	0	
		0.5	1.08 ± 0.10	0.58 ± 0.05	5	0	0	0	
	RFP	0.1	1.10 ± 0.09	1.02 ± 0.24	5	0	0	0	
		0.5	1.05 ± 0.12	0.56 ± 0.08	5	0	0	0	
8	Normal	-	-	0.83 ± 0.07	0.38 ± 0.02	-	-	-	-
		Infected	-	-	1.25 ± 0.13	0.61 ± 0.10	0	3	2
	RFB	0.1	1.01 ± 0.09	0.57 ± 0.07	0	2	3	0	
		0.5	0.98 ± 0.07	0.65 ± 0.09	0	5	0	0	
	RFP	0.1	0.98 ± 0.06	0.59 ± 0.03	0	2	3	0	
		0.5	1.05 ± 0.05	0.46 ± 0.03	0	4	1	0	

a) Mice were infected intravenously with  $7.8 \times 10^6$  organisms. Starting one day after infection, mice were given RFB or RFP by gavage, once daily, 6 times a weeks, for 4 weeks. Values are expressed as mean ± SE (n=5).

b) See footnote of Table 1.

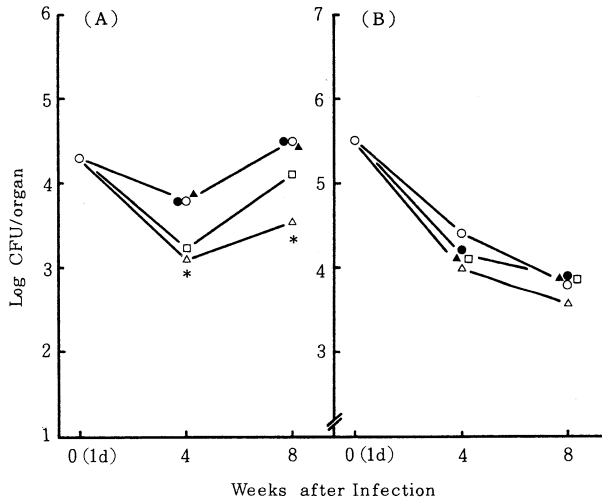


Fig. 3. The fate of *M. avium* complex N-276 in the lungs (A) and spleen (B) of mice.

Values are expressed as mean (n=5).

Symbols: ○, Control; ●, RFB (0.1 mg); △, RFB (0.5 mg); ▲, RFP (0.1 mg); □, RFP (0.5 mg). \*: See legend of Fig. 1. The experimental conditions were the same as shown in Table 2.

はいずれの動物群にもみられなかったのに対して、8週後では全動物群にみられたが、この場合 RFB または RFP 投与群において対照群におけるよりもより軽微なものが多かった。しかし、臓器重量並びに肺病変の程度からは、RFB と RFP の間に治療効果の差はみられなかった。なお、感染4週後と8週後とを問わず、肺以外の臓器に肉眼的病変のみられたものはなかった。

Fig. 2 は肺 (A) 並びに脾 (B) からの還元 CFU を示したものである。感染4週目では、肺からの還元 CFU は薬剤非投与対照マウスでも若干減少したが、RFB あるいは RFP 投与マウスではこれよりも更に有意な減少がみられ、しかもその程度は RFB において RFP よりも大きかった。しかし、薬剤投与を感染4週目に中止し、さらに4週間放置した場合 (感染8週後) には、両薬剤投与マウスでは対照マウスにおける CFU とほぼ同程度の割合で増加したが、対照マウスの CFU におけるよりも有意に少なかった。脾からの還元 CFU においても肺におけると同様、対照マウスでは感染4週目までの減少とその後の増加、RFB 並びに RFP、特に RFB の投与 (4週間) による CFU の有意な減少と投薬中止4週後 (感染8週後) では対照マウスにおけるよりも少ないながらこれと同様な増加傾向がみられた。なお、還元菌の RFB 並びに RFP に対する感受性は、接種菌にお

ると変わりはなかった。従って、上記の成績より *M. avium* complex 感染マウスに対する RFB の治療効果は RFP のそれよりもすぐれていること、投薬の中止によって感染臓器内から完全に排除されなかった生残菌は再び増殖することが分かった。

(2) *M. avium* complex N-276 株感染マウスの場合

Table 2 に示すように、感染4週後では、肺重量は未治療群と RFB または RFP 治療群との間に大差はなかったのに対して、脾では感染によって増加した重量は RFB あるいは RFP の各 0.5 mg 投与によって非感染正常マウスのそれに近い値にまで低下したが、0.1 mg の投与による低下はみられなかった。他方、感染8週後では、肺並びに脾重量とも薬剤投与 (4週間) 群と非投与群の別なく大差はないようであった。肉眼的肺病変は、感染4週後では観察された動物は皆無であったが、感染8週後では全動物に結核様結節がみられ、その程度は RFB あるいは RFP の 0.5 mg 投与群において未治療対照群におけるよりも幾分軽度であった。しかし、臓器重量並びに肺の肉眼的病変の程度を指標とした場合、RFB と RFP の間には薬効に差はなかったといえるようであった。

Fig. 3 は、肺 (A) 並びに脾 (B) からの還元 CFU の推移を示したものである。肺についてみると、感染4週後

では RFB あるいは RFP の 0.1 mg 投与群は未治療対照群におけるとほぼ同様の CFU の推移を示したが、0.5 mg 投与群では感染菌の排除が促進され、特に RFB において幾分まさっていた。感染 8 週後においては未治療対照マウスのみならず、感染後 4 週間にわたる RFB あるいは RFP の投与後それらの中止された動物群においても肺内 CFU は増加の傾向がみられたが、それらの CFU は治療群、特に RFB 投与群において顕著に少なかった。他方、脾においては、RFB 0.5 mg 投与群において僅かながら感染菌排除の促進傾向がみられたが、さしたるものではなかった。従って、上記の成績より、*M. avium* complex N-276 株感染に対しても、RFB は RFP より若干すぐれた治療効果を示したといえるであろう。

### 考 察

RFP をヒトに臨床適用量投与した場合、一般に血中のピーク濃度は約 5~10  $\mu\text{g/ml}$  に達するといわれている<sup>13)</sup>。これに対して RFP と analog の RFB の場合では、血中のピーク濃度は RFP の約 1/10 量にすぎないが、臓器内濃度は血中濃度の 10~20 倍も高いと報告されている<sup>8)14)15)</sup>。Carlone ら<sup>16)</sup> は *M. tuberculosis* を貪食したマウス腹腔  $M\phi$  を 10  $\mu\text{g/ml}$  RFP 含有培地で培養し、 $M\phi$  内菌の CFU を追跡したところ、RFP の添加 24 時間以内に対照群におけるよりも CFU の減少が促進されたと述べている。同様な知見はヒトにおいてもみられており<sup>17)</sup>、RFP 投与後 14 日間にわたって喀痰中の *M. tuberculosis* の CFU を追跡したところ、薬剤投与後最初の 2 日間における CFU の減少はあとの 12 日間におけるよりも著しかったという。このことは、生体内における RFP の殺菌活性は *M. tuberculosis* と接触した早期に発現されるものであることを示唆しているものと思われる。

今回、我々のマウス腹腔  $M\phi$  と *M. avium* complex を用いた実験系においては、RFP の 1  $\mu\text{g/ml}$  では 72 時間後に至るも全く殺菌作用を示さず、10  $\mu\text{g/ml}$  において 72 時間後にはじめて殺菌効果を示した。これは *M. tuberculosis* と *M. avium* complex の RFP に対する感受性の違い<sup>2)9)~11)</sup> に起因しているものと思われる。一方、RFP と analog である RFB ではその 10  $\mu\text{g/ml}$  の添加 24 時間後においてすでに  $M\phi$  内 *M. avium* complex の殺菌効果が発現され、時間の経過とともに  $M\phi$  内 CFU の減少がみられた。また、RFB の血中ピーク濃度に近い 1  $\mu\text{g/ml}$  量を用いた場合には静菌的に働き、RFB 非添加対照における場合と比較して有意に低い CFU を示した。これらのことは、 $M\phi$  に貪食された *M. avium* complex に対する RFB と RFP の殺菌活性は、同一濃度での比較においても、ま

た臨床適用量を投与された場合の血中ピーク濃度に基づいて比較した場合 (RFP 10  $\mu\text{g/ml}$  対 RFB 1  $\mu\text{g/ml}$ ) においても、RFB の方が RFP よりも強いことを示唆しているように思われた。

RFB は *M. tuberculosis* 感染マウスに対し RFP におけるよりも数倍強いこと<sup>8)</sup>、*M. leprae* 足趾感染マウスに対して RFP におけるよりも数倍も低い濃度で効力を発揮しえたのみならず<sup>18)19)</sup>、RFP 耐性 *M. leprae* に対しても有効であったことが報告されている<sup>20)</sup>。今回の実験において、RFB 並びに RFP に対する *in vitro* 感受性を異にする 2 株の *M. avium* complex の *in vivo* 感受性を比較検討したところ両菌株とも RFB に対して RFP に対するよりもより強い感受性を示した。この際、RFB あるいは RFP (0.5 あるいは 2 mg) 投与時でのマウスの血液、肺及び脾における両薬剤の最高濃度は供試菌に対する RFB と RFP の MIC (1 株は各 0.2 及び 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、他の 1 株は各 0.05 及び 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) を上まわっていることが Della Bruna ら<sup>8)</sup>、長崎ら<sup>21)</sup> の成績より推察されるところであり、これら両薬剤の *in vivo* 有効性も首肯されるところであろう。

上述した  $M\phi$  細胞並びにマウス体内における RFB の RFP よりもすぐれた抗 *M. avium* complex 活性は、そのより高い脂肪親和性<sup>7)</sup> によって細菌細胞壁内へ入りやすいということが一因をなしていると考えられる。しかしながら、先の我々の報告<sup>11)</sup> にみられるように、*in vitro* における無細胞系での RFB と RFP の抗 *M. avium* complex 活性は、RFB の 2 倍量の RFP 濃度において RFB と同程度の殺菌パターンを示したのに対し、 $M\phi$  内の本菌株に対しては約 10 倍の濃度が必要であった。従って、抗酸菌感染生体内における RFB と RFP の抗菌活性の違いはただ単に菌との脂肪親和性の程度の違いによるのみではなく、感染  $M\phi$  内への薬剤の透過性の違いにもよるものように思われる。

### ま と め

Rifabutine (RFB) 並びに Rifampicin (RFP) の *M. avium* complex に対する抗菌活性を比較検討し、以下の知見を得た。

1) マウス腹腔マクロファージに貪食された *M. avium* complex に対する RFB の抗菌作用は RFP におけるよりも強かった。

2) 実験的 *M. avium* complex 感染マウスに RFB あるいは RFP を感染翌日より 1 日 1 回、週 6 回、4 週間にわたって 0.5 あるいは 2 mg の経口投与によって、RFB において RFP におけるよりもすぐれた治療効果がみられた。また、4 週間投薬後、4 週間放置した場合 (感染 8 週後) においても、RFB において RFP におけるよりも優れた治療効果がみられた。

## 謝 辞

供試薬剤を提供いただいた Farmitalia Carlo Erba 並びに第一製薬に対して深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Kuze, F. et al. : *In vitro* and *in vivo* susceptibility of atypical mycobacteria to various drugs, *Rev Infect Dis*, 3 : 885, 1981.
- 2) Woodley, C. et al. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* strains to a spiro-piperidyl rifamycin, *Am Rev Respir Dis*, 126 : 586, 1982.
- 3) 喜多舒彦 : 非定型抗酸菌の化学療法一特に *M. intracellulare* 症を中心として, *結核*, 54 : 543, 1979.
- 4) 下出久雄 : 非定型抗酸菌の臨床的研究—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一, *日胸*, 40 : 669, 1981.
- 5) Davidson, P. T. et al. : Treatment of disease due to *Mycobacterium intracellulare*, *Rev Infect Dis*, 3 : 1052, 1981.
- 6) Horsburgh, C. R., Jr. 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, 1987.
- 7) Sanfilippo, A. et al. : Biological activity of a new class of rifamycins spiro-piperidyl-rifamycins, *J Antibiot*, 33 : 1193, 1980.
- 8) Della Bruna, C. et al. : LM 427, a new spiro-piperidylrifamycin : *in vitro* and *in vivo* studies. *J Antibiot*, 36 : 1502, 1983.
- 9) Heifets, L. et al. : Determination of *in vitro* susceptibility of mycobacteria to ansamycin, *Am Rev Respir Dis*, 132 : 710, 1985.
- 10) Tsukamura, M. : Two groups of *Mycobacterium avium* complex strains determined according to the susceptibility to rifampicin and ansamycin, *Microbiol Immunol*, 31 : 615, 1987.
- 11) 斎藤 肇, 佐藤勝昌他 : Rifabutine 並びに Rifampicin の諸種抗酸菌, 特に *Mycobacterium tuberculosis* と *Mycobacterium avium* complex に対する *in vitro* 抗菌作用, *結核*, 63 : 167, 1988.
- 12) 斎藤 肇, 佐藤勝昌他 : 諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性, *結核*, 62 : 287, 1987.
- 13) Acocella, G. et al. : Pharmacokinetic studies on antituberculosis regimens in humans. I. Absorption and metabolism of the compounds used in the initial intensive phase of the short-course regimens : Single administration study, *Am Rev Respir Dis*, 132 : 510, 1985.
- 14) Heifets, L. B. et al. : Determination of ansamycin MICs for *Mycobacterium avium* complex in liquid medium by radiometric and conventional methods, *Antimicrob Agents Chemother*, 28 : 570, 1985.
- 15) Fanfani, A. et al. : Rifabutin : LM 427 ansamycin, Farmitalia Carlo Erba, December 1985.
- 16) Carlone, N. et al. : Killing of macrophage-ingested mycobacteria by rifampicin, pyrazinamide, and pyrazinoic acid alone and in combination, *Am Rev Respir Dis*, 132 : 1274, 1985.
- 17) Jindai, A. et al. : The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 121 : 939, 1980.
- 18) Hastings, R. C. et al. : Activity of ansamycin against *Mycobacterium leprae* in mice, *Lancet*, ii : 1079, 1983.
- 19) Pattyn, S. R. : Rifabutin and rifapentine compared with rifampin against *Mycobacterium leprae* in mice, *Antimicrob Agents Chemother*, 31 : 134, 1987.
- 20) Hastings, R. C. et al. : Ansamycin activity against rifampin-resistant *Mycobacterium leprae*, *Lancet*, i : 1130, 1984.
- 21) 長崎泉吉他 : rifampicin (RFP) の吸収, 排泄および体内分布に関する研究, *診療*, 23 : 961, 1970.