抗結核藥劑 TUBERACTINOMYCIN-N에 관한 基礎實驗

第 1 報 TUM-N의 試驗管内 抗菌力과 最低發育抑制濃度決定試驗

結核研究院

襄吉漢・金成鎮

= Abstract =

Study on Tuberactinomycin-N (TUM-N) (Part I)
In Vitro Antituberculous Activities and Determination of
Minimal Inhibitory Concentration of TUM-N

Gill Han Bai, D. V. M. and Sung Chin Kim, M. D.

The Korean Institute of Tuberculosis, KNTA

The authors present the test results obtained from the observation of the *in vitro* antibacterial activity of TUM-N on strain H₃₇Rv and *M. tuberculosis* from Korean tuberculous patients. Meanwhile, we also proceeded the tests for determination of the minimal inhibitory concentration of TUM-N. In these tests, we used Löwenstein-Jensen egg media, and the possible decrease in potency of drug should be considered.

The results are as follows;

1. Antituberculous activities of TUM-N in vitro;

Ten strains were used. One was standard H₃₇Rv and the others were 9 strains isolated from Korean tuberculous patients who had never been subjected to any antituberculous drugs. TUM-N inhibited the growth of strains in concentrations of 25~50mcg/ml in Löwenstein-Jensen medium. The inhibition concentration of 25~50mcg/ml was about the same as that of VM and CPM.

2. Tests for determination of MIC of TUM-N

Thirty eight sensitive strains which were containing FS (failure strain) 17, WS (wild strain) 20 and H₃₇Rv 1 (17 FSs were isolated from sputa of the tuberculosis patients who had not used TUM-N, VM, KM, CPM and SM. Twenty WSs were all drug-sensitive strains isolated from patients who had never used any antituberculous drugs) were employed to know the degree of sensitivity in Löwenstein-Jensen media.

When the sensitivity tests to TUM-N are carried out by the absolute concentration method, four concentrations, those are 25mcg, 50mcg, 100mcg and 200mcg per ml are recommended. And it is passable that resistance may be decided by the growth on Löwenstein-Jensen media containing TUM-N 50mcg/ml.

I. 緒 論

結核化学治療劑는 現今 10여종 이상이 개발되어 使用中에 있다. 그러나 長期間 投與에 의한 藥劑의 副作用을 경감하고 藥劑間的 協力作用과 代謝競合 등을 이룩하며, 特히 耐性菌 出現을 防止할 수 있도록 二劑以上の 併合療法를 실시하고 있음은 주지의 사실이다. 理想的으로는 初回治療로서 患者를 完治시켜야 할 것이나, 初治療 失敗患者가 상당수 발생하고 있는 現況을 감안 할 때, 보다 強力한 抗結核 藥劑의 개발 내지는 耐性菌 出現을 억제시키면서도 副作用이 적은 새로운 併用藥劑를 계속 개발 보급함이 필요하게 된다.

Tuberactinomycin-N (TUM-N)은 日本에서 개발된 新抗結核藥劑의 一種으로 흔히 Enviomycin으로 불리우며, Streptomyces griseovorticillatus var. tuberacticus B-386을 nitrosoguanidine(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)으로 처리하여 얻은 N6-130이란 突然變異菌의 배양액으로부터 分離한 peptide系 抗生劑이다.^{1,2,3)} 動物實驗^{4,5)} 및 臨床試驗^{6,7,8,9,10)}에 의해 그 結核治療 효과가 인정 되었으며, viomycin과 같은 系統의 藥劑이나 viomycin에 비해 發熱, 聽力低下, 腎障害 등의 副作用이 낮으면서도 viomycin과 同等한 치료 효과를 거둘 수 있는 것으로 보고 되고 있다. 最近 우리나라에서도 本劑가 市販되고 一部 患者들이 사용하고 있으므로 표준결핵균주에 대한 試驗管内에서의 抗菌力を 관찰함과 아울러 우리나라 結核患者由來菌株에 대한 耐性檢査時의 判定基準濃度에 대한 검토가 필요한 것으로 인정되어, 本 試驗을 실시 했다.

II. 材料 및 方法

1. 試驗菌株

다음의 人型結核菌들을 시험균주로 使用했다.

① Wild Strains (WS : 20株)-모든 抗結核藥劑에 대한 治療歴이 전혀 없는 患者로부터 分離된 菌株로서, 本研究院 耐性檢査基準濃度에서 全藥劑 感受性인 菌株.

② Failure Strains (FS : 17株)-TUM-N, VM, KM, CPM, SM에 대한 服藥歴은 없으나, 그 외 藥

劑에 대해서는 單劑以上 耐性이 생긴 菌株.

③ H₃₇Rv (1株)

2. 使用培地

Löwenstein-Jensen 계란배지.

3. 試驗方法

우리나라에서도 使用된 바 있는 同一系 藥劑인 VM을 TUM-N과 同時 使用하여 藥劑感受性 傾向을 比較하였으며, 最終 接種菌量은 10⁻³mg이 되도록 조정, 接種했다. 培養 및 耐性判定 方法 등은 通常方法에 準하였다. 耐性判定基準濃度を 위한 검토는 絕對濃度法(Absolute Concentration Method)¹¹⁾에 의하였다.

III. 結 果

TUM-N 및 VM 各各 6개 농도에 試驗菌株를 同時 接種, 4週間 培養後 判定時, TUM-N 과 VM의 最低發育抑制濃度(Minimal Inhibitory Concentration)는 表1에서 보는 바와 같다. 즉 FS에서는 TUM-N이 35mcg/ml, VM은 50mcg/ml, WS에서는 TUM-N이 25mcg/ml, VM은 35mcg/ml을 보여, FS보다는 WS株가, VM보다는 TUM-N에서 最低發育抑制濃도가 다소 낮은 것으로 나타났다. MIC 경계농도(Borderline MIC)에서의 菌發育을 比較해보면 TUM-N 12.5mcg/ml 농도에서 FS는 12개 菌株 이상(FS 17株의 70.6%), WS에서는 11개 균주(WS 20株의 55%)가 發育을 보였다. 한편, 藥劑別 抗菌力에 대한 比較는 表2에서와 같다. 즉, H₃₇Rv 1개 菌株 및 모든 抗結核藥劑에 대한 服藥歴이 없으면서 本研究院 耐性判定基準濃度에서 全劑 感受性인 9개 菌株에 대해 Löwenstein-Jensen 培地를 使用, 抗菌力を 比較한 결과, TUM-N은 VM이나 CPM과 비슷한 농도(50mcg/ml수준)에서 菌發育이 抑制되었다.

表3은 菌의 接種·培養後 判定期間에 따른 各藥劑濃度別 菌의 發育 抑制 變化 추이를 나타낸 것으로, 菌接種後 6週까지 연장 배양시 TUM-N에서는 37개 菌株中 1개 균주만이 35mcg/ml에서 發育(36개 菌株는 25mcg/ml이하에서 發育)을 보였고 VM은 4주 배양 판정시 37개 시험균주 중 50mcg/ml에서는 전혀 菌發育이 인정되지 않았으나, 5週에서 6週까지 연장배양하여 판정시에는 50mcg/ml

Table 1. Comparison between Resistance Levels of Tubercle Bacilli Isolated from Patients who were not treated with TUM-N (Result at the 4th week)

Drug Conc(mcg/ ml) Strain serial No.		TUM-N							VM					
		0	12.5	25	35	50	75	100	12.5	25	35	50	75	100
1	FS 1	≡	—	—	—	—	—	—	+ pp	—	—	—	—	—
2	FS 2	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	≡ pp	—	—	—	—
3	FS 3	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
4	FS 4	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡	+ pp	+ pp	—	—	—
5	FS 5	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
6	FS 6	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
7	FS 7	≡	≡ pp	≡ pp	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—
8	FS 8	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
9	FS 9	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	+ pp	—	—	—	—
10	FS 10	≡	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	FS 11	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—
12	FS 12	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	+ pp	—	—	—	—
13	FS 13	≡	+ pp	—	—	—	—	—	+ pp	—	—	—	—	—
14	FS 14	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	≡ pp	+ pp	—	—	—
15	FS 15	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	≡ pp	≡ pp	—	—	—
16	FS 16	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
17	FS 17	≡	—	—	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—
18	WS 1	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—
19	WS 2	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
20	WS 3	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
21	WS 4	≡	—	—	—	—	—	—	+ pp	—	—	—	—	—
22	WS 5	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
23	WS 6	≡	+ p	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
24	WS 7	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
25	WS 8	≡	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
26	WS 9	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
27	WS 10	≡	—	—	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—
28	WS 11	≡	—	—	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—
29	WS 12	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
30	WS 13	≡	≡	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
31	WS 14	≡	+ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
32	WS 15	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
33	WS 16	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	+ pp	—	—	—	—
34	WS 17	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡	≡ pp	+ pp	—	—	—
35	WS 18	≡	—	—	—	—	—	—	≡ pp	—	—	—	—	—
36	WS 19	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	+ pp	—	—	—	—
37	WS 20	≡	≡ pp	—	—	—	—	—	≡ pp	≡ pp	—	—	—	—
38	H ₃₇ Rv	≡	≡	—	—	—	—	—	≡	—	—	—	—	—

Index: pp= pinpoint growth

(—) = No Colonies.

actual count= fewer than 50 colonies

+ = 50-100 colonies

≡ = 100-200 colonies

≡ = almost confluence (200-500 colonies)

≡ = confluence (> 500 colonies)

(Inoculum = 10⁻³ mg)

Table 2. Comparison of Antituberculous Activities of Various Aminoglycoside Antibiotics in Löwenstein-Jensen Media

Drug conc strains (mcg/ml) tested	H ₃₇ Rv	TUM-N						VM					KM					CPM					SM			
		0	12.5	25	50	100	200	12.5	25	50	100	200	12.5	25	50	100	200	12.5	25	50	100	200	5	10	20	40
		+++	++	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—	—
1		+++	++	++	—	—	—	+++	++	—	—	—	++	—	—	—	—	+++	++	—	—	—	—	—	—	—
2		+++	++	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
3		+++	++	++	—	—	—	+++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	++	—	—	—	—	—	—	—
4		+++	++	++	—	—	—	+++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	++	—	—	—	—	—	—	—
5		+++	—	—	—	—	—	+	++	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
6		+++	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
7		+++	++	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8		+++	++	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
9		+++	++	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—

※ 1~9 : wild strain

Table 3. Comparison of Sensitivity to M. tuberculosis between TUM-N and VM by Reading on 3rd, 4th, 5th, and 6th week

Reading strain (week)	Drug conc (mcg/ml) used	TUM-N								VM							
		<12.5	12.5	25	35	50	75	100	Total	<12.5	12.5	25	35	50	75	100	Total
3 wks	FS	10	7						17	6	9	2					17
	WS	18	2						20	2	17	1					20
	FS+WS	28 (75.7)	9 (24.3)						37 (100.0)	8 (21.6)	26 (70.3)	3 (8.1)					37 (100.0)
4 wks	FS	5	11	1					17	1	10	3	3				17
	WS	9	11						20		16	3	1				20
	FS+WS	14 (37.8)	22 (59.5)	1 (2.7)					37 (100.0)	1 (2.7)	26 (70.3)	6 (16.2)	4 (10.8)				37 (100.0)
5 wks	FS	2	13	2					17		8	1	7		1		17
	WS	4	14	2					20		7	10	1	2			20
	FS+WS	6 (16.2)	27 (73.0)	4 (10.8)					37 (100.0)		15 (40.5)	11 (29.7)	8 (21.6)	2 (5.4)	1 (2.7)		37 (100.0)
6 wks	FS	1	14	1	1				17		6	3	6	1	1		17
	WS		1	14	5				20		2	11	2	5			20
	FS+WS	2 (5.4)	28 (75.7)	6 (16.2)	1 (2.7)				37 (100.0)		8 (21.6)	14 (37.8)	8 (21.6)	6 (16.2)	1 (2.7)		37 (100.0)

(6개菌株)에서 75mcg/ml (1개균주)까지菌發育을 보였다.

IV. 考 察

1. 抗菌力試驗—TUM-N은 1968年永田等¹²⁾에 의해 소개된 후, 1970年 이래 여러 형태로動物및臨床實驗을 거쳐, 現在日本에서는 널리 쓰이는抗

結核劑의 하나이다. amino 配糖体로 peptide 化学構造를 가진 抗生物質인 TUM-N이 나타낼 수 있을 것으로 예견되는 毒作用에 대해서도 고무적인報告가 나오고 있다. 즉, KM, CPM, VM等에 비해聽器毒性 및 腎毒性이 낮았으며,¹³⁾ 静脉内 LD₅₀值도動物實驗結果에 의하면 VM에 비해 2배 이상 높다는報告¹⁴⁾가 있다. 시험관내에서의 TUM-N의 抗菌力과 耐性基準濃度 設定等도 이미 日本等地에

서는 研究된 바 있으나, 菌株의 環境이나 시험 방법 등에 따라 藥劑에 대한 抗菌力과 耐性基準濃度가 달라질수 있으므로, 우리나라 환자유래 菌株에 대해서도 일단 시험을 거쳐야만 할 것으로 보았다.

表2에서 본 바와 같이, TUM-N, VM, CPM은 내성경제농도가 대체로 25mcg/ml 수준이었으며, KM은 12.5mcg/ml, SM은 5mcg/ml 이하에 있었다. 따라서 Löwenstein-Jensen 계란배지상 TUM-N의 菌發育抑制力은 VM이나 CPM과 비슷하다고 볼 수 있다. 그러나 藥劑에 따라 계란배지 내에서의 吸差度가 달라질수 있으므로 배지에 따라서도 抗菌力을 比較해보아야 할 것이다.

Saito等¹⁵⁾의 標準菌株(H₃₇ Rv, Schacht株)에 의한 使用 培地別 藥劑間 菌發育抑制濃도를 보면(表 4 참조), Dubos, Kirchner's semiliquid agar medium, Youmans semiliquid agar medium 共히 KM과 LVM(Lividomycin)이 MIC가 가장 낮았으며(0.25~5mcg/ml), TUM-N과 VM은 비슷한 菌發育억제농도이나, 比較的 TUM-N이 VM 보다는 MIC가 낮은 경향이고(TUM-N은 0.5~25mcg/ml, VM은 2.5~50mcg/ml), CPM은 TUM-N 보다는 MIC가 다소 낮은 것으로 나타나, 上記 3 種類의 培地內에서의 抗菌力은 대체로 LVM·KM> CPM ≥ TUM ≥ VM의 順을 보였다. 小関等⁵⁾도

Table 4. MIC in various media

Author	media used	strain used	MIC by drugs. (mcg/ml)					
			TUM-N	VM	CPM	KM	LVM	SM
Koseki, et al ⁵⁾	Kirchner's semi-liquid medium with 10% horse serum	H ₃₇ Rv	4~2<	4~2<	2~1<	1~0.5<	—	—
	Ogawa's 1% egg medium	H ₃₇ Rv	25	25	25	25	—	—
Saito, T. ¹⁵⁾	Dubos	H ₃₇ Rv Schacht	2.5~5	5~25	1~2.5	0.25~1	0.5~1	—
	Kirchner semi-liquid agar medium	"	0.5~5	2.5~5<	0.5~5	0.5~2.5	0.5~1	—
	Youmans semi-liquid agar medium	"	10~25	50	10~25	2.5~5	2.5~5	
Tsukamura, M. ¹⁸⁾	Ogawa's 1% egg medium	strains from patients not treated with any drugs	75~50<	200~100<	200~100<	100<	100<	
Aoyagi, et al. ²¹⁾	Dubos semiliquid agar medium	H ₃₇ Rv	2.5~	2.5~	1.25	0.6~	2.5	—
	Ogawa's 1% egg medium	"	20	40	—	10	40	
Tsukamura, M. ¹⁶⁾	Ogawa's 1% egg medium	"	20(30)	20(30)	20	20	25	6

TUM-N은 그 抗菌力이 Kirchner, s semiliquid 배지에서는 VM과 同一하고 (4mcg/ml 수준), KM (1mcg/ml)이나 CPM (2 mcg/ml)에 比해서는 낮았으며, 1% Ogawa 배지에서는 TUM-N, VM, CPM, KM 모두 25mcg/ml 수준으로 나타났는데, 이는 본시험 성적과도 비슷하다. 束村¹⁶⁾의 시험에 의하면, 1% Ogawa 배지에서의 H₃₇ Rv株의 耐性度는 TUM-N과 VM이 20~30mcg/ml, KM과 CPM이 20mcg/ml, LVM이 25mcg/ml, SM이 6mcg/ml로 報告했음을 참고로 할 때, Löwenstein-Jensen 배지와 1% Ogawa 培地内에서의 耐性表現型에 큰 差는 없는 것으로 생각되며, KM 및 LVM은 他藥劑에 比해 계란배지에서의 藥劑 吸着力이 더 강한 것으로 나타나, 실제 KM의 계란배지내 抗菌力은 더 높게 평가 되어야 할 것이다. 이상의 結果를 종합해서 볼 때, TUM-N의 抗菌力은 적어도 VM 이상 CPM의 수준에는 이르는 藥劑로 評價된다.

2. 耐性判定基準濃도에 대한 檢討一表3에서처럼 우리나라 환자유래 균주는 6週까지 배양기간을 연장하여 判定하더라도 TUM-N의 最低發育抑制濃度は 50mcg/ml를 넘지 않았다. 使用菌株 및 使用培地に 다소 差異가 있으나 Toyohara¹⁷⁾는 培養3週째에 判定時에 TUM-N의 MIC는 35-50mcg/ml 이상에, 6週째 判定時는 MIC를 적어도 100mcg/ml에는 두어야 할 것으로 報告했다. Tsukamura 등¹⁸⁾의 시험에서도 培養4週에 判定時 MIC는 75mcg/ml내외였다. TUM-N을 6個月 이상 投藥한 후 耐性檢査를 했을 때 TUM-N 100-500mcg/ml 농도까지 내성을 보인 점¹⁹⁾과 TUM-N은 耐性 pattern上 200mcg/ml (低濃度耐性)에서 1,000mcg/ml (高濃度耐性) 농도까지 내성이 移行한다는 報告들^{19, 20)}을 참고로 하여, 培養4週내지 6週에 耐性判定을 한다면, 절대농도법에 의한 우리나라 환자유래 균주에 대한 TUM-N의 耐性判定基準濃度は TUM-N 50mcg/ml 함유 농도가 가장 적절한 것으로 생각한다. 왜냐하면, 4주 배양 判定時에 TUM-N 25mcg/ml에서는 2.7%의 菌發育을 보였고, 6週 배양 判定時에는 TUM-N 35mcg/ml 농도에서 2.7%의 菌發育을 보였으며, 그것도 대조균주의 發育(卅)에 비해 훨씬 열등한(+pp)정도의 菌發育을 보였다. 따라

서 4주 培養判定時 TUM-N의 MIC는 35mcg/ml이나 TUM-N의 耐性 樣式을 고려하여 感受性菌의 流入을 最少로 하면서도 耐性菌을 거의 정확히 判定해낼 수 있는 장점이 있을 것으로 본다. 본 시험에서는 채택된 시험균주가 37株에 불과하며 현시험만으로 내성판정기준을 설정함은 무리일 것이나, 차후 TUM-N의 耐性檢査時에는, 菌接種後 4주 배양판정時 使用 藥劑濃度は MIC경계농도인 25mcg/ml를 最低濃도로 해서, 적어도 TUM-N 低濃度 耐性菌의 表現型이 나타나는 200mcg/ml 濃度까지는 檢査하여야 할 것이므로, 편이상 25, 50, 100, 200 mcg/ml 4개 倍数 試驗濃度정도로 区分해서 使用하되, 推定感受性菌(TUM-N 使用歴이 없는 患者由來菌)과 耐性推定菌(TUM-N을 일정 기간使用한 患者로서 培養 陽性인 患者由來 菌株)모집해서 이들 菌株들의 MIC에 대한 누적분포의 差를 利用한 耐性判定基準濃度の 設定¹¹⁾ 등과 같은, 絕對濃度法에 의한 耐性判定 基準濃度を 교정 내지 比較 補完해줄 수 있는 檢査方法을 통해, 臨床의 有意濃度(critical concentration)에 대한 推試가 있어야 할 것으로 생각된다.

V. 要約 및 結論

標準人型結核菌株의 TUM-N에 대한 시험관내에서의 抗結核作用을 測定함과 아울러 우리나라 환자 유래 人型結核菌株에 대한 TUM-N의 最低發育抑制濃度設定을 위해 실시한 본 試驗은 다음과 같이 要約 結論지을 수 있었다.

① Löwenstein-Jensen 培地를 使用한 試驗管内에서의 TUM-N의 抗結核作用: 標準人型 結核菌株 H₃₇ Rv 1개 菌株 및 모든 抗結核藥劑에 대한 服藥歴이 없는 結核患者로부터 分離된 9개 菌株의 試驗 結果, TUM-N은 25~50mcg/ml 濃度에서 抗菌作用을 보이므로서 試驗管内에서의 TUM-N의 抗菌力은 VM, CPM과 거의 비슷했다.

② TUM-N에 대한 藥劑耐性檢査: Löwenstein-Jensen 培地를 使用 菌接種後 4週間 培養判定時, TUM-N 50mcg/ml 含有濃度에서 菌이 發育되던 耐性으로 推側되며, 耐性判定基準濃度の 設定時 TUM-N의 藥劑含有濃度は 25, 50, 100, 200mcg/ml 4

개 倍数 濃度를 使用하여 追試해봄이 좋을 듯 하다.

References

- 1) Nagata, A., Ando, T., Izumi, R., Sakakibara, H., Take, T., Hayano, K. and Abe, J.: *Studies on Tuberactinomycin (Tuberactin), A new antibiotics, I.*, *J. Antibiotics*, 21(12): 681, 1968.
- 2) Yagisawa, Y.: *A new antibiotics, Tuberactinomycin N (Enviomycin, r-INN)*, *Japan Medical Gazette*, 12(4), Apr. 20, 1975.
- 3) Izumi, R., Noda, T., Ando, T., Take, T. and Nagata, A.: *Studies on Tuberactinomycin, III. Isolation and characterization of two minor components, Tuberactinomycin B and Tuberactinomycin O*, *J. Antibiotics*, 24(4): 201, 1972.
- 4) 豊原希一: *Tuberactinomycin-N*의 抗結核作用 に関する 実験的研究, 結核 47(6): 181, 1972.
- 5) 小関勇一, 岡本茂広, 室橋豊穂: *Tuberactinomycins* の 実験的結核性について, 結核 48(5): 189, 1973.
- 6) 大里敏雄・豊原希一: *Tuberactinomycin*의 臨床成績, 結核 46(3): 59, 1971.
- 7) 国立療養所化学療法共同研究班: *Rifampicin* と併用した場合の *Viomycin* 週 2 回, *Tuberactinomycin-N* 週 2 回, *Tuberactinomycin-N* 毎日の比較, 結核 48(4): 129, 1973.
- 8) 結核療法研究会: 再治療肺結核患者に対する *Tuberactinomycin-N* (TUM-N) および *Viomycin* の治療効果, ならびに 耐性に関する研究, 結核 49(7): 207, 1974.
- 9) 日本結核化学療法研究会: *Tuberactinomycin-N* による肺結核治療の臨床的究, 結核 48(10): 473, 1973.
- 10) 三輪太郎・東村道雄外: 重症肺結核に対する *Tuberactinomycin-N* (TUM-N) の効果, 結核 50(8): 229, 1975.
- 11) Canetti, G., Fox, W., Khomenko, A., Mahder, H. T., Memon, N. K., Mitchison, D. A., Rist, N. and Smelev, N. A.: *Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in the tuberculosis control programmes*, *Bull. Wlth. Org.* 41: 2/-93, 1969.
- 12) 永田明穂・早野和夫・星野保夫: 日本微生物質学協, 第 160 回研究會議演, 結核 43: 249, 1968.
- 13) 秋吉正豊・吉沢宗・早野和夫: *Tuberactinomycin-N* の腎毒性について, 結核 49(7): 217, 1974.
- 14) 浜川博司・大野岩工・清水武: 抗結核薬 *Tuberactinomycin-N* の一般薬理作用, 応用薬理, 8(6): 817, 1974.
- 15) Saito, T.: *Crossresistance of tubercle bacilli to KM, VM, CPM, LVM and TUM*, *Jap. J. Tuberculosis & Chest Diseases*, 18(1.2): 7, 1972.
- 16) 東村道雄・結核菌と交叉耐性(第 2 編): 結核 52(2): 47, 1977.
- 17) 豊田希一: TUM-N 未使用結核患者から分離した結核菌の TUM-N に対する感受性について(TUM-N の耐性検査濃度設定のために), 結核 48(9): 405, 1973.
- 18) 東村道雄・水野松司・村田浩・大島つなる: 肺結核化学療法時における結核菌の *Tuberactinomycin-N*, *Viomycin*, *Capreomycin* および *Lividomycin* 耐性の障界値, 結核 50(4.5): 123, 1975.
- 19) 東村道雄: *Tuberactinomycin-N* による結核菌の多剤耐性の誘導, 医学と生物学 89(3): 201, 1974.
- 20) Tsukamura, M.: *Resistance pattern to Tuberactinomycin-N and crossresistance-relationships between Tuberactinomycin-N, Lividomycin, Capreomycin, Viomycin, Kanamycin, and Sereptomycin resistance of Mycobacteria tuberculosis (H₃₇ Rv)*, *Chemotherapy* 22(6): 1115, 1974.
- 21) 青柳照雄・河合健・山田幸寛・藤野忠彦・金子クニ子・相沢好治: *Viomycin* と *Tuberactinomycin* に関する基礎的研究, 結核 50(10): 295, 1975.