

原 著

## Ofloxacin, Ciprofloxacin および Norfloxacin の抗酸菌発育阻止作用の比較

(附, マウスの臓器濃度および血中濃度の比較)

束 村 道 雄\* 水 野 松 司\*\* 外 山 春 雄\*\*

国立療養所中部病院

\* 内科 \*\* 研究検査科

受付 昭和61年3月20日

COMPARISON OF *IN VITRO* GROWTH-INHIBITORY ACTIVITIES OF OFLOXACIN, CIPROFLOXACIN AND NORFLOXACIN AGAINST VARIOUS SPECIES OF *MYCOBACTERIA*

(Comparison of Organ Concentrations and Blood Concentrations in Mice)

Michio TSUKAMURA \*, Shoji MIZUNO and Haruo TOYAMA

The National Chubu Hospital, Obu, Aichi

(Received for publication March 20, 1986)

*In vitro* growth-inhibitory activities of three quinolones (ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin) were compared against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. aurum*, and *M. phlei* using the actual count method. The actual count method is a method measuring the minimal inhibitory concentration (or the resistance level) as the lowest concentration (or the highest concentration) on which small inocula consisting of 10 to 100 viable bacteria fail to grow (or can grow).

The results showed that ofloxacin and ciprofloxacin are almost equally active against the mycobacteria tested, but the activity of norfloxacin is 2 to 8 times lower than the former two. Ofloxacin tended to be more effective against most virulent *Mycobacterium*, *M. tuberculosis*, whereas ciprofloxacin tended to be somewhat more effective against non-pathogenic mycobacteria such as *M. phlei* and *M. aurum*.

The organ concentrations and the blood concentrations of these agents in mice were compared after intraperitoneal injection of 1 mg. The highest concentrations were obtained in norfloxacin, and secondly in ofloxacin. Ciprofloxacin showed the lowest levels.

---

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

**Key words :** Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Antimycobacterial, activity, Mouse organ concentrations, Mouse blood concentrations

## 緒 言

Ofloxacin (OX), Ciprofloxacin (CX) および Norfloxacin (NX) は、いずれも quinoline 誘導体 (quinolones) に属する新抗菌物質である。主骨骸は共通しているため、その作用機作も共通であることは当然考えられる。しかし、構造の多少の違いに基づいて抗菌力に差を生じることは当然である。

東村<sup>1)</sup>は、1983年に、quinolones の一つである OX が、*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum* などの病原性抗酸菌の発育を阻止することを報告した。つづいて、OX の抗結核菌作用形式について観察するとともに、これを肺結核患者の治療に使用して、その有効性を報告した<sup>2)~5)</sup>。また、OX は *M. fortuitum* 感染症の治療にも有効であることが示唆された<sup>6)</sup>。

以上の結果にかんがみ、類似化合物である CX および NX についても抗抗酸菌作用を検査して、いずれが最も有効であるかを研究することが必要と思われる。本報の研究は、これを検討するために行った。ちなみに、OX, CX, NX の抗抗酸菌作用の比較について行われた研究は、Gay et al.<sup>7)</sup> によって、CX と NX の *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* などに対する *in vitro* 抗菌力を比較した研究と、Valero-Guillén et al.<sup>8)</sup> によって、OX, CX, NX の *M. fortuitum* に対する *in vitro* 抗菌力を比較した研究があるだけである。Gay et al. は、CX の抗菌作用が NX よりも勝っていると述べ、Valero-Guillén et al. は、*M. fortuitum* だけについての非定量的方法による比較であるが、OX と CX はほぼ同等、NX はこれに劣ると述べている。抗酸菌の種々の菌種についての OX, CX, NX の3者の抗菌作用の比較はまだ行われておらず、本報の研究が最初である。

## 研究方法

### 試験管内抗菌力 (発育阻止作用)

抗菌物質および抗生物質の試験管内抗菌力は、培地の種類、接種生菌数、培養時間によって影響される。この中で、培地の種類および培養時間については、培地を一定にし、菌種によって培養時間を一定にすることにより解決される。最も問題となるのは、接種生菌数で、接種生菌数を大にすれば最小発育阻止濃度 (MIC) が高く

キークワーズ : Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, 抗酸菌発育阻止作用, マウス臓器中濃度, マウス血中濃度

なり、小にすれば MIC が低くなるのが通常である。東村<sup>9) 10)</sup> は、前に、この問題を解決するために、種々の希釈度の菌液を接種に使用し、actual count が可能な生菌単位即ち 10~100 生菌単位を接種した培地系列で耐性度 (または MIC) を判定することを提唱した。この方法を“actual count 法”と言う。本報では、この方法を用いて、接種生菌単位数を可及的同一として MIC を測定した。

被検菌種は、*M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* complex (*M. avium*-*M. intracellulare*), *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. aurum* および *M. phlei* である。これらの菌株名は表 1-3 に示した。被検株を 1% 小川培地 (以下、小川培地) に 1 白金耳ずつ接種し、前 3 者は 37°C に 14 日、後 4 者は 37°C に 3 日培養し、発育した集落を採取してガラス玉入りコルベ中で振盪して均一化し、0.1% Tween 80 水溶液に 5 mg/ml の濃度に浮遊させた。この菌液を 10 倍系列で希釈し、 $10^{-6}$  までの菌液を作った。各菌液の 0.02 ml を渦巻白金耳で、種々の濃度の抗菌物質を含む小川培地に接種した。使用した濃度は、10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0  $\mu$ g/ml で、1 株について同じ培地を 7 組使用し、各々に  $10^0 \sim 10^{-6}$  の菌液を接種した。接種した試験管には、底に 3 mm の切れ目のあるダブルゴム栓をかぶせ、37°C に培養した。集落数および MIC の判定は、*M. tuberculosis* および *M. avium* complex では 28 日後、*M. kansasii* では 14 日後、*M. smegmatis*, *M. aurum*, *M. phlei* では 10 日後、*M. fortuitum* では 7 日後に行った。MIC は control 培地 (抗菌物質なし) で集落数 10~100 を示す系列で判定した。接種生菌単位は、control 培地 3 本の集落数の平均値として表に示した。

OX は第一製薬 (東京)、CX は Bayer 薬品 (大阪)、NX は杏仁薬品 (東京) から受領した。OX と NX は純末であったので実測量をそのまま表示した。CX は、1 mg が 849.8  $\mu$ g 力価であるとの通知を製薬会社から受け取ったので、120 mg 添加して 100 mg と表示した。OX は 0.067 M 磷酸緩衝液 (pH7.1) によく溶けるが、CX と NX は不溶であった。従って、3 者の条件を揃えるために、3 者ともまず propylene glycol に 1 mg/ml の割合に溶解し、次いで蒸留水で希釈して、滅菌前の培地に添加した。90°C 60 分滅菌後の力価表示は、添加濃度のままとした。なお、特殊な場合には、抗菌物

質を propylene glycol に10mg/mlとなるように溶解し、これを培地に添加した(耐性菌に対するMIC測定の場合)。

#### 臓器中濃度および血中濃度の測定法

前記のごとく3者の溶解度が異なり、特にCXが溶解しにくいために、3者とも同じ条件で溶解するために次の方法をとった。まず、10mg/mlの割合に propylene glycol に溶解し(CXは12mg/mlの割合に溶解し、これを10mg/mlとみなした)、この液を蒸留水で5倍に希釈し、2mg/ml溶液とした。この液の0.5mlを ddY系雄性マウス(体重 $27 \pm 2$ g)の腹腔に注射した。従って、各マウスの注射量は、OX, CX, NXともに1mgであった。

臓器中濃度の測定は、時間を追ってマウスを殺し、肺、肝、脾、腎をとって秤量し、重さの4倍量の蒸留水を加えてモーターホモジナイザーで均一化し、これを disc を浸して予め作製した *M. aurum* 15007株の入った Sauton 寒天平板培地の上におき、37°C 3日培養後、発育阻止帯の直径を測り、標準曲線(既知濃度の薬剤で得た濃度・阻止帯径の曲線)と比較して濃度を測定した。従って、結果に示した濃度は、実際の濃度の5分の1となっている。

血中濃度はマウスの心臓を穿刺して採血し、これを disc に浸し、同様に *M. aurum* 15007株の Sauton 寒天平板培地において阻止帯を測った。従って、血中濃度は実濃度で表わされている。

*M. aurum* を被検株としてのマウス臓器または血中濃度の測定法は、原理的には、ヒトの血漿中濃度測定法と同じで、詳細は前報した<sup>3)</sup>。

## 研究結果

### OX, CX, NX の試験管内抗菌力の比較

得られた結果を表1~3に示し、表4に総括した。

*M. tuberculosis* に対する発育阻止濃度 MIC は、OX が $0.32 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$ 、CX が $0.63 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$ 、NX が $2.5 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ で、OX と CX はほぼ同等であるが、OX がやや CX に勝ることがあった。OX 耐性株に対しては、CX も NX も発育阻止ができず、交叉耐性があることが示された。

*M. kansasii* に対する MIC は、OX が $0.32 \sim 0.63$ 、CX も $0.32 \sim 0.63$ 、NX が $1.25 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ であった。OX と CX の阻止力はほぼ同一であった。

*M. avium* complex に対する MIC は、OX が $0.32 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ 、CX が $0.32 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ 、NX が $2.5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ であった。OX と CX とはほぼ等しかった。*M. avium* Complex 6株のこれら薬剤に対する感受性は、他の菌種と比較して差が大きかった。

*M. fortuitum* に対する MIC は、OX と CX が $0.32 \mu\text{g/ml}$ 、NX が $1.25 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

*M. aurum* に対する MIC は、OX が $0.08 \sim 0.16 \mu\text{g/ml}$ 、CX が $0.08 \mu\text{g/ml}$ 、NX が $0.32 \sim 0.63 \mu\text{g/ml}$ 。*M. phlei* に対する MIC は、OX が $0.32 \mu\text{g/ml}$ 、CX が $0.16 \mu\text{g/ml}$ 、NX が $1.25 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ 。*M. smegmatis* に対する MIC は、OX が $0.63 \mu\text{g/ml}$ 、CX が $0.63 \mu\text{g/ml}$ 、NX が $5 \mu\text{g/ml}$ であった。

OX, CX および NX のマウス臓器中濃度および血中濃度

成績を図1および2に示す。

**Table 1.** Comparison of minimal inhibitory concentration of ofloxacin, ciprofloxacin, and norfloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* strains

Strain	Inoculation size	Minimal inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Ofloxacin	Ciprofloxacin	Norfloxacin
H37 Rv	55 $\pm$ 12	1.25	1.25	5.
H37Rv ofloxacin-lowly resistant	31 $\pm$ 7	10.	20.	80.
H37Rv ofloxacin-highly resistant	21 $\pm$ 7	160.	>160.	>160.
Patient Y.E.	41 $\pm$ 6	0.32	0.63	5.
Patient M.S.	94 $\pm$ 22	1.25	1.25	5.
Patient H.K.	95 $\pm$ 18	1.25	1.25	5.
Patient S.M.	62 $\pm$ 20	0.63	0.63	2.5

The minimal inhibitory concentration was estimated as the lowest concentration on which small inocula consisting of 20 to 100 viable bacterial units failed to grow after incubation at 37°C for 28 days. The Ogawa egg medium was used.

**Table 2.** Comparison of minimal inhibitory concentrations of ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin against *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium fortuitum*

Strain	Inoculation size	Minimal inhibitory concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		Ofloxacin	Ciprofloxacin	Norfloxacin
<i>M. kansasii</i> strain 07002 (ATCC 12478)	37 $\pm$ 16	0.63	0.63	1.25
<i>M. kansasii</i> strain 07007 (P-16)	58 $\pm$ 18	0.32	0.32	2.5
<i>M. kansasii</i> strain 07012 (patient Chinen)	75 $\pm$ 7	0.63	0.63	2.5
<i>M. kansasii</i> strain 07014 (patient Miura)	89 $\pm$ 15	0.32	0.32	1.25
<i>M. avium</i> complex strain 13082 (ATCC 19077)	65 $\pm$ 28	0.32	0.32	2.5
<i>M. avium</i> complex strain 13085 (ATCC 15985)	47 $\pm$ 11	0.63	0.32	2.5
<i>M. avium</i> complex strain 13086 (ATCC 15986)	59 $\pm$ 12	0.63	0.32	5.
<i>M. avium</i> complex strain E12098 (patient Sugiye)	88 $\pm$ 8	1.25	1.25	5.
<i>M. avium</i> complex strain E12101 (patient Hanai)	38 $\pm$ 2	2.5	5.	10.
<i>M. avium</i> complex strain E12102 (patient Yamamoto)	104 $\pm$ 20	1.25	2.5	5.
<i>M. fortuitum</i> strain 18001 (ATCC 19709)	44 $\pm$ 10	0.32	0.32	1.25
<i>M. fortuitum</i> strain 18003	21 $\pm$ 8	0.32	0.32	2.5
<i>M. fortuitum</i> strain 18112 (ATCC 6841)	70 $\pm$ 7	0.32	0.32	1.25

The minimal inhibitory concentration was determined by the 'actual count' method. The incubation time was: *M. kansasii*, 21 days; *M. avium* complex, 28 days; *M. fortuitum*, 7 days. The Ogawa egg medium was used

**Table 3.** Comparison of minimal inhibitory concentrations of ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin against *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium phlei*, and *Mycobacterium smegmatis*

Strain	Inoculation size	Minimal inhibitory concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		Ofloxacin	Ciprofloxacin	Norfloxacin
<i>M. aurum</i> strain 15006 (ATCC 23366)	52 $\pm$ 2	0.16	0.08	0.32
<i>M. aurum</i> strain 15007	43 $\pm$ 11	0.16	0.08	0.32
<i>M. aurum</i> strain 15009	42 $\pm$ 9	0.08	0.08	0.63
<i>M. phlei</i> strain 14001 (SN 101)	41 $\pm$ 8	0.32	0.16	2.5
<i>M. phlei</i> strain 14002 (SN 102)	39 $\pm$ 9	0.32	0.16	1.25
<i>M. phlei</i> strain 14025 (ATCC 11758)	35 $\pm$ 13	0.32	0.16	1.25
<i>M. smegmatis</i> strain 17001 (SN 1)	15 $\pm$ 2	0.63	0.63	5.
<i>M. smegmatis</i> strain 17002 (SN 2)	22 $\pm$ 1	0.63	0.63	5.
<i>M. smegmatis</i> strains 17027 (ATCC 14468)	12 $\pm$ 3	0.63	0.63	5.

Minimal inhibitory concentrations were determined by the 'actual count' method. The incubation time was 14 days. The Ogawa egg medium was used.

臓器中濃度は、NXが最も高く上り、次いでOX、CXが最も低い。臓器別では、肝と腎が最も高く、次いで脾、肺が最も低かった。血中濃度の高さも、NXが最も高く、OXがこれに次ぎ、CXが最も低かった。

#### 考 察

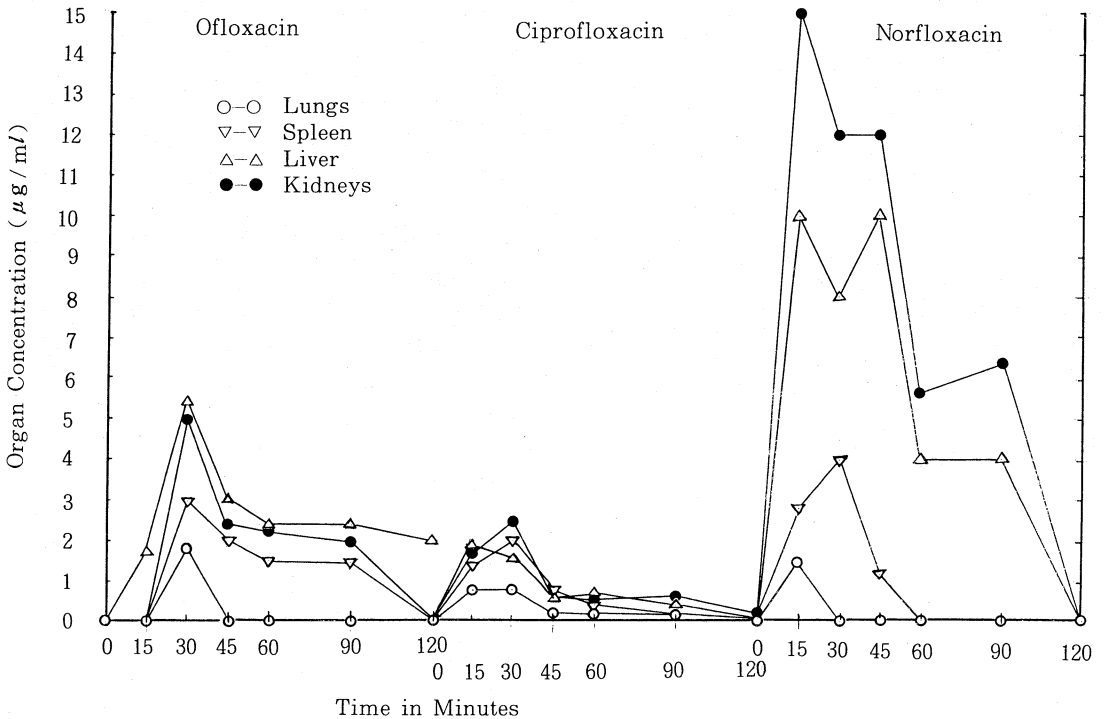
Quinolone化合物の一つOXは、抗酸菌特に*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*などの病原性抗酸菌に対して試験管内で

発育阻止作用を示すことがTsukamura<sup>1)</sup>によって1983年に報告され、次いで人間の肺結核の治療に有効なことが、Tsukamura et al.<sup>3)-5)</sup>によって1985年に報告された。また、今迄、難治とされた*M. fortuitum*肺感染症に対しても有効であることが示唆されている(東村ほか<sup>6)</sup>)。このように、OXの抗酸菌感染症に対する有効性が報告されると、他のQuinolone化合物のCXおよびNXの臨床適用は有効かどうかに関心の的となる。これについて、Gay et al.<sup>7)</sup>は、1984年に、CX

**Table. 4.** Comparison of minimal inhibitory concentrations of ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin determined by the 'actual count method'

Species	No. of strains tested	Ratio of minimal inhibitory concentration		
		Ofloxacin	Ciprofloxacin	Norfloxacin
<i>M. tuberculosis</i>	7	1	1-2	4-8
<i>M. kansasii</i>	4	1	1	2-8
<i>M. avium</i> complex	6	1	0.5-2	4-8
<i>M. fortuitum</i>	3	1	1	4-8
<i>M. smegmatis</i>	3	1	1	8
<i>M. aurum</i>	3	1	0.5-1	2-8
<i>M. phlei</i>	3	1	0.5	4-8

The ratios were expressed taking the minimal inhibitory concentrations of ofloxacin as the standard.

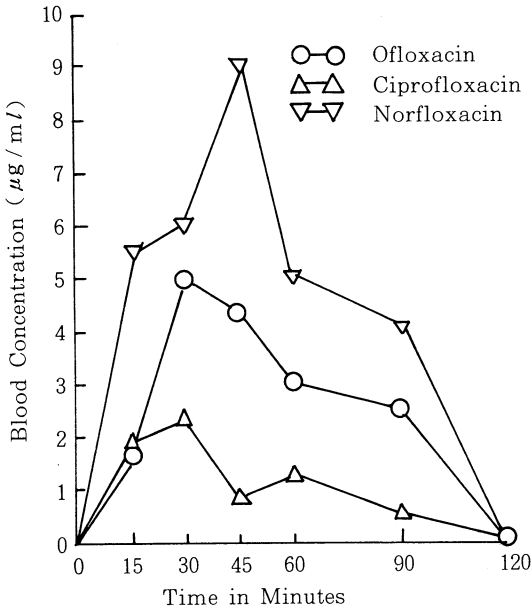


The organs were diluted five times to homogenize them. The concentrations of the quinolones were measured by a disc method, in which a modified Sauton agar medium and *Mycobacterium aurum* strains 15007 were used.

Each mouse received intra-peritoneal injection of 1 mg of ofloxacin, ciprofloxacin or norfloxacin. The quinolones were first dissolved in propylene glycol at a concentration of 10 mg/ml, and then the solutions were diluted five times in distilled water. Each 0.5 ml of the dilutions was injected to mice intraperitoneally.

The peak concentrations of ofloxacin and ciprofloxacin appeared after 30 minutes, although the peak was present after 15 minutes when the injection was made using a phosphate buffer solution containing ofloxacin (11).

**Fig. 1.** Organ concentrations of ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin after intra-peritoneal injection of 1 milligram dose to ddY mice weighing  $27 \pm 2$  g.



The blood was taken from the heart and the blood concentrations were measured by immersing a paper disc into the blood and placing on the surface of a modified Sauton agar medium containing *Mycobacterium aurum* strains 15007.

**Fig. 2.** Blood concentrations of ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin after intraperitoneal injection of 1 milligram dosis to ddY mice weighing  $27 \pm 2$  g.

と NX の *M. tuberculosis* および *M. fortuitum* に対する試験管内抗菌力を比較し、CX の方が NX より低い MIC を示すと報告した。また、Valero-Guillén et al.<sup>9)</sup> は、1985年に、*M. fortuitum* に対する試験管内抗菌力を比較し、OX と CX とはほぼ同等、NX はやや低い阻止作用を示したと報告した。

我々は、本報で、MIC を正確に測定するために“actual count 法”<sup>9)10)</sup> を用いて、病原性抗酸菌および非病原性抗酸菌に対する試験管抗菌作用を比較した。その結果は、OX と CX とはほぼ同等の発育阻止作用を示したが、NX は発育阻止に前二者の 2～8 倍の濃度を要した。

OX と CX の抗菌力はほぼ同等であったが、微妙な差はあるように思われた。

*M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. fortuitum*

に対する抗菌力はほぼ同等であったが、最も毒力の強い *M. tuberculosis* に対しては、OX の方が少し勝る傾向があった。一方、非病原性菌の *M. phlei* と *M. aurum* に対しては、CX の方が少し勝るように思われた。

OX と CX とは、抗菌力ではほぼ等しいが、人体に投与した場合の有効性に関するもう一つの要素は、臓器中濃度及び血中濃度である。マウス体内では、人間の場合に比較して、排泄が遥かに速いことが既に示されているが<sup>11)</sup>、マウスで比較した場合、臓器中および血中濃度の高さは、NX, OX, CX の順で、CX が最も低かった。

ヒトでの血中動態を文献でみると、一原など<sup>12)</sup>によれば、OX 600mg 内服後の血清中濃度最高値は服用 3 時間後で  $7 \mu\text{g/ml}$ 、300mg 服用時は、服用 2 時間後が最高で  $3 \mu\text{g/ml}$  である。Tsukamura et al.<sup>3)</sup> の成績では、最高値は服用後 2～4 時間後で得られ、最高値 2～ $6 \mu\text{g/ml}$  であった。

一方、CX についてみると、Crump et al.<sup>13)</sup> の報告では、500mg 内服後のピーク値は内服後 1.5 時間で、最高濃度  $2 \mu\text{g/ml}$  であった。また、Wingender et al.<sup>14)</sup> によれば、250mg の内服で最高血清値は  $1 \mu\text{g/ml}$  であった。

この成績を比較すると、ヒトでもマウスでも、OX の方が高濃度に到達する点で優れている。従って、本報の成績で示すように、OX と CX の病原性抗酸菌に対する抗菌作用がほぼ等しいとすれば、臨床に適用した場合の CX の効力は、OX に劣るものと推定される。

NX は、マウス臓器および血中濃度では、最も高い値が得られたが、ヒトでの成績は、必ずしも高いとは言えない。安彦ら<sup>15)</sup>によれば、NX 400 mg 内服後の血清中濃度は、約 1 時間後に最高値を示し、その値は  $1.5 \mu\text{g/ml}$  である。また、200mg 内服時は、1 時間後最高で  $1 \mu\text{g/ml}$  である。従って、NX の試験管内抗菌力の弱さを考えると、抗酸菌感染症の治療に有効であると考えられない。

以上を総合すると、抗菌力の強さと血中濃度の高さから考えて、最も有効なものは OX であると考えられる。OX の有効性は、臨床の場で確かめられたが、CX は臨床に用い得るとしても、その治療効果は OX に劣ると推定される。

なお、OX 1mg をマウスに腹腔内注射した場合の臓器中濃度は、今回の実験では 30 分後にピークを示した。しかし、前回の実験では 15～30 分後にピークがみられ、少しピークの位置が後にずれている。ただし、臓器中濃度自体に大差はない。血中濃度のピークの位置も、前の実験で 15 分後にあったのに対して<sup>16)</sup>、今回は 30 分後で、後にずれており、またピーク濃度も前の実験より低い。これは次の理由によると推定される。前回の実験では、

OXのみを用いたので、OXを0.067M 磷酸緩衝液に溶解してマウスに注射した。これに対して、今回の実験では、OX, CX, NXの3者の比較を行ったが、CXとNXとは溶解度が低く、磷酸緩衝液に不溶であった。そのため、3者の条件を等しくするために、一旦、これら薬剤をpropylene glycolに10mg/mlの割合に溶解し、これを蒸留水で5倍に希釈して、その0.5mlをマウス腹腔内に注射した。従って、注射液中には20%の割合でpropylene glycolが含まれるため、このマウス腹腔に与える影響により吸収の差が生じたものと思われる。

### 結 論

Ofloxacin (OX), Ciprofloxacin (CX) および Norfloxacin (NX) の *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. fortuitum*, *M. aurum*, *M. phlei*, *M. smegmatis* に対する試験管内発育阻止作用を“actual count法”により、接種生菌単位10~100に調節して比較した。その結果、OXとCXの抗菌作用はほとんど同等であったが、NXはやや劣り、前2者の約2~8倍の量を要した。また、*M. aurum*をindicator strainとして、1mg腹腔内注射後のマウスの臓器中濃度および血中濃度を測定した。これらの濃度は、NXが最も高値に達し、次いでOXで、CXが最も低かった。臓器中濃度は、腎および肝で最も高く、次いで脾で、肺が最も低かった。

### 文 献

- 1) Tsukamura, M. : *In vitro* antimycobacterial activity of a new antibacterial substance DL-8280. Differentiation between some species of mycobacteria and related organisms by the DL-8280 susceptibility test, *Microbiol Immunol*, 27 : 1129-1132, 1983.
- 2) Tsukamura, M. : *In vitro* antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280), *Am Rev Respir Dis*, 131 : 348-351, 1985.
- 3) Tsukamura, M., Nakamura, E., Yoshii and Amano, H. : Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 131 : 352-356, 1985.
- 4) 束村道雄・吉井才司・安田行信・斉藤 博 : Ofloxacin の肺結核初回治療への適用, *結核*, 61 : 15-17, 1986.
- 5) 束村道雄・中村栄一・吉井才司・柳瀬正之・安田行信・天野博史 : 新抗菌物質 Ofloxacin (DL 8280) の肺結核に対する臨床効果 (1年間投与の成績), *結核*, 60 : 365-369, 1985.
- 6) 束村道雄・喜多舒彦・下出久雄・吉本五男・和田龍蔵・三谷良夫 : *Mycobacterium fortuitum* および *Mycobacterium chelonae* による肺感染症, *結核*, 60 : 429-434, 1985.
- 7) Gay, J. D., DeYoung, D. R. and Roberts, G. D. : *In vitro* activities of norfloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, and *M. kansasii*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 26 : 94-96, 1984.
- 8) Valero-Guillén, P. L., Martín-Luengo, F., and Quintanilla, I. *In vitro* activity of some quinoline derivatives against *Mycobacterium fortuitum*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 15 : 254-255, 1985.
- 9) 束村道雄 : Kanamycin の耐性検査, *医学と生物学*, 49 : 87-90, 1958.
- 10) Tsukamura, M. : 'Actual count method' for the resistance test of tubercle bacilli, *Japan J Tuberc*, 12 : 46-54, 1964.
- 11) Tsukamura, M. : Antituberculosis activity of ofloxacin (DL 8280) on experimental tuberculosis in mice, *Am Rev Respir Dis*, 132 : 915, 1985.
- 12) 一原規方, 立沢晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜, DL-8280 の第一相臨床試験, *Chemotherapy*, 32 : 118-149, 1984.
- 13) Crump, B., Wise, R. and Dent, J. : Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 24 : 784-786, 1983.
- 14) Wingender, W., Graefe, K. H., Gau, W., Förster, D., Beerman, D. and Schachat, P. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and intravenous administration in healthy volunteers, *European Journal of Clinical Microbiology*, 3 : 355-359, 1984.
- 15) 安彦トヨ・石浜淳美・小川暢也・内田 広・村山 哲・平井敬二・大森康男・阿部泰夫・入倉 勉 : AM-715 の臨床第一相試験, *Chemotherapy*, 29 : 136-145, 1981.
- 16) 束村道雄・水野松司・外山春雄 : マウス体内における Ofloxacin の抗結核菌作用, *医療*, 40 : 314-318, 1986.