

原 著

諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin 及び
ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性斎 藤 肇・佐 藤 勝 昌
富 岡 治 明・渡 辺 隆 司

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 昭和62年1月24日

IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITIES OF NORFLOXACIN, OFLOXACIN AND
CIPROFLOXACIN AGAINST VARIOUS MYCOBACTERIA

Hajime SAITO, Katsumasa SATO, Haruaki TOMIOKA and Takashi WATANABE

(Received for publication January 24, 1987)

In vitro and *in vivo* antimycobacterial activities of new quinolones, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX) were studied and the following results were obtained.

With regard to the *in vitro* activity of the quinolones against various pathogenic mycobacteria evaluated by agar dilution method, it was found that these quinolones were appreciably active against *M. tuberculosis* ($MIC_{90} = 0.8-3.13 \mu\text{g/ml}$), *M. kansasii* (for OFLX and CPFX $1.6 \mu\text{g/ml}$), *M. marinum* (for CPFX, $0.8 \mu\text{g/ml}$) and *M. fortuitum* ($0.2-0.8 \mu\text{g/ml}$), while they showed only a low activity against *M. scrofulaceum*, *M. avium* complex and *M. chelonae*. The activity was highest in CPFX, intermediate in OFLX and lowest in NFLX.

Antimicrobial activity of $1 \mu\text{g/ml}$ of the quinolones against *M. fortuitum* growing in Dubos Tween-albumin medium or resting in phosphate buffered saline was studied. All agents showed antimicrobial activity against the organisms in both cases, whereas NFLX showed only a weak bacteriostatic action on the organisms growing in Dubos Tween-albumin medium. The activity of CPFX was higher than that of OFLX.

The quinolones were found to have microbicidal activity against *M. fortuitum* phagocytosed in murine peritoneal macrophages and the activity was highest in CPFX, intermediate in OFLX and lowest in NFLX.

OFLX and CPFX showed the therapeutic effects against experimental murine infection due to *M. fortuitum* when each agent was given orally to mice 24h after infection at the dose of 1 mg per mouse once daily, 6 times a week, for 4 weeks, but NFLX did not.

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

Key words : Quinolones, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Various mycobacteria, *M. fortuitum* infection

キーワード : キノロン剤, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, 諸種抗酸菌, *M. fortuitum* 感染

はじめに

近年, 新たに開発されたキノロン系薬剤である norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin は nalidixic acid と構造的に類似したものであるが, その抗菌活性は nalidixic acid に比して強く, かつ広い抗菌域を有し, nalidixic acid に対して抵抗性である *Pseudomonas aeruginosa* や一部のグラム陽性球菌などに対しても優れた抗菌力を示すことが知られている¹⁾。

ところで, “nontuberculous mycobacteria” 症の増加に伴い, その起因菌に対する有効薬剤の探索が進められているが, その抗結核剤に対する感受性は一般に低く²⁾, この種の菌によるヒトの感染症に対する的確な化学療法剤のない今日, 新たな薬剤の開発が強く望まれるところである。もっとも, *Mycobacterium kansasii* に対しては rifampicin を含む多剤併用療法が有効である^{3)~5)} ことはよく知られているところであり, また *M. fortuitum* や *M. chelonae* に対する優れた抗菌剤に関する報告^{6)~9)} もみられる。

今回, 我々は “nontuberculous mycobacteria” に対する有効薬剤探索の一環として norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性を比較検討し, 更にその結果, 特に高い感受性を示すことが明らかにされた *M. fortuitum* については, これら薬剤の実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに対する治療効果についても併せて検討したので以下報告する。

材料と方法

1. 薬剤感受性試験

1) 菌株: *M. tuberculosis* 25 株, *M. kansasii* 19 株, *M. marinum* 10 株, *M. scrofulaceum* 19 株, *M. avium* complex 56 株, *M. fortuitum* 20 株, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 20 株及び *M. chelonae* subsp. *chelonae* 20 株の計 189 株で, 新たに臨床材料より分離された *M. tuberculosis* と *M. avium* complex の一部を除いてはすべて小川培地上で継代された業室株を用いた。これらのうち速育抗酸菌は 7H10 寒天平板上で, また速育抗酸菌は 2% グリセリン加 Müller-Hinton 寒天平板上で画線培養し, 生じた単孤集落を釣菌して Dubos 液体培地中で増菌培養し, 4℃ に保存し

た。そして, 用に臨み新鮮 Dubos 液体培地に移植し, 37℃ (*M. marinum* 及び *M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33℃), 3~7 日培養したものを実験に供した。

2) 薬剤: norfloxacin (NFLX) (杏林製薬), ofloxacin (OFLX) (第一製薬) 及び ciprofloxacin (CPFX) (バイエル薬品) を供試した。

3) 方法: 100~0.025 µg/ml に至る 2 倍段階希釈薬剤含有 7H10 寒天平板(速育抗酸菌用), または 2% グリセリン加 Müller-Hinton 寒天平板(速育抗酸菌用)上に, Dubos 液体培地培養菌を同種培地を用いて約 10⁶ CFU/ml に希釈・調製したものの 5 µl を Microplanter (Model MIT-P, 佐久間製作所, 東京) で接種し, 速育抗酸菌では 5% CO₂ 下 37℃ (*M. marinum* は 33℃), 14 日, また速育抗酸菌では 5% CO₂ 下 37℃ (*M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33℃), 7 日培養後に発育陰性または 5 コ以下の集落発生しかみられなかったところの薬剤濃度を供試菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) として表わした¹⁰⁾。

2. 殺菌作用

NFLX, OFLX 及び CPFX の各 1 µg/ml 含有あるいは非含有 Dubos 液体培地またはリン酸緩衝食水 (PBS) の各 5 ml を試験管 (145 × 15 mm) に入れ, これに Dubos 液体培地培養の *M. fortuitum* ATCC 6841 株の約 10⁴ コを接種し, 37℃, 7 日間にわたって培養した。その間生菌数の推移を 2% グリセリン加 Müller-Hinton 寒天平板を用いて計測した。

3. マクロファージ殺菌能に及ぼす効果

8~10 週齢の C3H/HeN 系雌マウス (日本チャールスリバー) に Zymosan A (Sigma Chemical Co., M. O., U. S. A.) の 1 mg を腹腔内投与後 4 日目に 1% 胎児牛血清 (FBS) 加 Hanks' balanced salt solution (HBSS) で腹腔浸出細胞 (PEC) を採取し, 同液で洗浄後, 10% FBS 加 RPMI 1640 培地 (日水製薬) に 1 × 10⁶ /ml になるように浮遊させた。そしてその細胞浮遊液の 1 ml を 16 mm 径の well (Corning Glass Works, N. Y., U. S. A.) 内で, 5% CO₂ 下, 37℃, 3 時間培養後, 1% FBS 加 HBSS で洗浄して非附着性細胞を除去し, 得られた附着細胞をマクロファージ (Mφ) として用いた。この Mφ 細胞に, 10% FBS 加 RPMI 1640 培地による *M. fortuitum* ATCC 6841 株浮遊液 (10⁶ CFU/ml) の 1 ml を加え, 5% CO₂ 下で 37℃, 2 時間培養後, 1% FBS 加 HBSS で 5 回

洗浄した。そしてこれに NFLX, OFLX 及び CPFX の 0.4 または 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有または非含有 10% FBS 加 RPMI 1640 培地の 2 ml を加え、5% CO_2 下で 37°C、48 時間にわたって培養した。その間、薬剤非含有対照では 1 日 2 回、新鮮培地を交換した。還元生菌数は培養 well を PBS で洗浄後、1 ml の蒸留水を加えて 37°C、20 分間静置後、2 倍濃度の生食水の 1 ml を加えて 3 秒間超音波処理し、得られた M ϕ 細胞破碎液を 2% グリセリン加 Müller-Hinton 寒天培地上に移植して計測した。他方、plastic sheet 上に上記したと同様な条件下で調製した M ϕ に菌を貪食させて培養し、経時的に標本をとり出して Giemsa 染色し、顕微鏡下で M ϕ 数を算定した。

4. 実験的 *M. fortuitum* 感染マウスの治療

5 週齢の ddY 系雌マウス（静岡実験動物農業協同組合）に *M. fortuitum* 18367 株の 1.8×10^7 CFU を尾

静脈内接種し、その翌日より 1 日 1 回、週 6 回、4 週間にわたって、NFLX, OFLX または CPFX の蒸留水による各 10 mg/ml 液の 0.1 ml (1 mg) を、また対照マウスでは蒸留水の 0.1 ml をゾンデを用いて経口投与した。そして、感染後毎日 spinning disease 発現の有無と週 1 回の体重測定を行い、また感染 1 時間、2 及び 4 週後に屠殺、剖検して、内臓の肉眼的病変の観察並びに両側腎よりの菌の還元培養を行った⁸⁾。

結 果

1. 抗菌活性

Table 1 に示すように、NFLX, OFLX 及び CPFX の供試いずれの薬剤も *M. fortuitum* に対して最も強い抗菌活性を示し、本菌に対する MIC₉₀ はそれぞれ 0.8, 0.4 及び 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、これら薬剤は *M. tuberculosis* (MIC₉₀ = 3.13 (NFLX), 0.8 (OFLX),

Table 1. *In Vitro* Antimycobacterial Activity of New Quinolones, NFLX, OFLX and CPFX

	Number of strains	MICs ($\mu\text{g}/\text{ml}$)								
		NFLX			OFLX			CPFX		
		Range	MIC ₅₀ ^{a)}	MIC ₉₀ ^{b)}	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i>	25	1.6 - 3.13	3.13	3.13	0.4 - 1.6	0.8	0.8	0.2 - 0.8	0.4	0.8
<i>M. kansasii</i>	19	1.6 - 50	3.13	12.5	0.4 - 25	0.8	1.6	0.2 - 3.13	0.4	1.6
<i>M. marinum</i>	10	1.6 - 6.25	3.13	6.25	0.8 - 6.25	1.6	6.25	0.4 - 0.8	0.8	0.8
<i>M. scrofulaceum</i>	19	1.6 - 100	12.5	100	0.8 - 50	3.13	25	0.4 - 50	3.13	25
<i>M. avium</i> complex	56	1.6 - >100	50	100	0.8 - 100	25	50	0.4 - 50	6.25	25
<i>M. fortuitum</i>	20	0.4 - 1.6	0.8	0.8	0.2 - 0.8	0.4	0.4	0.05 - 0.2	0.1	0.2
<i>M. chelonae</i> (abscessus)	20	50 - >100	>100	>100	12.5 - >100	50	100	1.6 - 25	6.25	25
<i>M. chelonae</i> (chelonae)	20	1.6 - 50	3.13	50	0.8 - 50	3.13	50	0.1 - 6.25	0.4	6.25

a) MIC at which 50% of the strains was inhibited.

b) MIC at which 90% of the strains was inhibited.

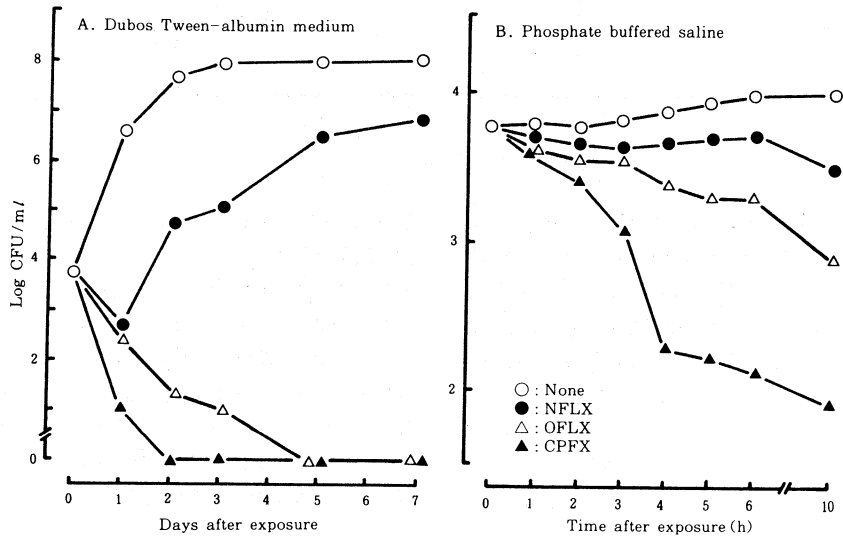


Fig. 1. Antimicrobial effects of new quinolones against *M. fortuitum* growing in Dubos Tween-albumin medium (A) and resting in phosphate buffered saline (B). Each agent was added to the incubation mixture at the concentration of 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

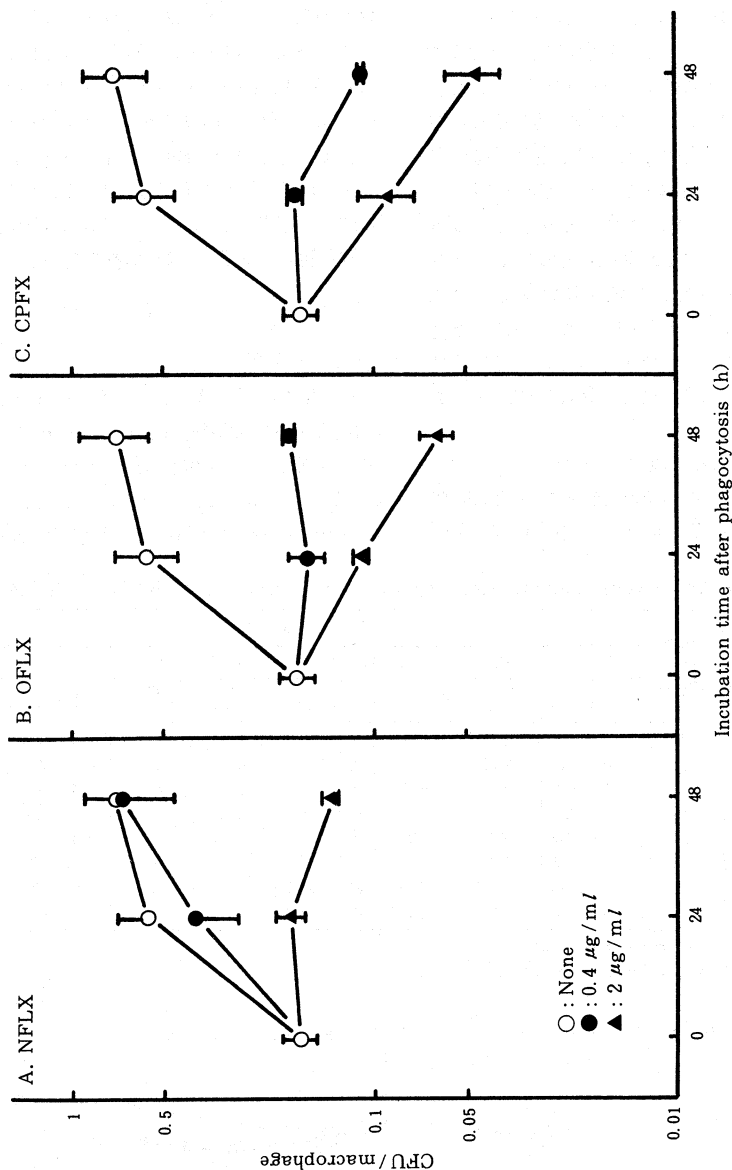


Fig. 2. Antimicrobial activity of new quinolones against *M. fortuitum* phagocytosed in mouse peritoneal macrophages. Bar: Mean $\pm$ SE (log).

CPFEX) $\mu\text{g/ml}$], *M. kansasii* ($\text{MIC}_{90} = 1.6 \mu\text{g/ml}$ (OFLX, CPFEX))並びに *M. marinum* ($\text{MIC}_{90} = 6.25$ (NFLX, OFLX), 0.8 (CPFEX) $\mu\text{g/ml}$) に対しても比較的強い抗菌活性を示したが, *M. scrofulaceum*, *M. avium* complex, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 並びに *M. chelonae* subsp. *chelonae* に対する抗菌活性は, CPFEX の *M. chelonae* subsp. *chelonae* に対する抗菌活性 ($\text{MIC}_{90} = 6.25 \mu\text{g/ml}$) を除いて, いずれも弱いものであることが分かった。また, 抗菌活性の程度は, 一般的にいて, $\text{CPFEX} \geq \text{OFLX} > \text{NFLX}$ といつてよいようであった。

2. 殺菌作用

Dubos 液体培地中では, Fig.1 A に示すように,

CPFEX 並びに OFLX とともに *M. fortuitum* に対して強い抗菌活性を示し, それぞれ 2 及び 5 日後に完全に殺菌したが, NFLX はこれらに比べて抗菌活性は弱く, 軽度の増殖抑制のみみられたに過ぎなかった。他方, PBS 中でのこれら薬剤の *M. fortuitum* 殺菌能についてみると Fig.1 B に示すように, $1 \mu\text{g/ml}$ の NFLX, OFLX 及び CPFEX との 10 時間接触後の生菌数はそれぞれ約 $1/2$, $1/10$ 及び $1/100$ に減少することが分かった。以上の成績より, NFLX, OFLX 及び CPFEX の *M. fortuitum* に対する殺菌活性の程度は $\text{CPFEX} > \text{OFLX} > \text{NFLX}$ であるものと思われる。

3. マクロファージ殺菌能に及ぼすキノロン系薬剤の効果

Fig. 2に示すように, NFLX, OFLX 及び CPFX のいずれの薬剤も $M\phi$ の細胞内 *M. fortuitum* 殺菌を用量依存的に促進したが, その作用は CPFX が最も優れており, 次いで OFLX, NFLX の順であった。

4. *M. fortuitum* 感染マウスに対する治療効果

M. fortuitum 感染マウスでは内耳病変による spinning disease と腎の膿瘍様病変が引き起こされる¹¹⁾ことから, 薬剤の治療効果判定は主としてこれらを指標として行った。まず, spinning disease についてみると, 感染10日目では対照群のみならず NFLX 投与群でも全例のマウスにその発現がみられたのに対して, OFLX 投与群では70%, CPFX 投与群では60%に留まったが, 感染14日目になると後2者のマウスにおいても全例が発症するに至った (Table省略)。Table 2は

Table 2. Effects of New Quinolones on the Incidence of Gross Renal Lesions in *M. fortuitum*-Infected Mice^{a)}

	Weeks after infection	Renal lesions (No. of mice with lesions/total)
Control	2	5 / 5
	4	5 / 5
NFLX	2	5 / 5
	4	5 / 5
OFLX	2	4 / 5
	4	1 / 5
CPFX	2	4 / 5
	4	1 / 5

a) The experimental condition was the same as shown in Fig. 3.

NFLX, OFLX 及び CPFX の治療効果を腎の肉眼的病変の発現頻度よりみたものである。NFLX 投与群では薬剤投与2及び4週後において全例に腎病変がみられ, 治療効果は認められなかったが, OFLX 及び CPFX 投与群ではともに治療日数の経過とともに対照群におけるよりも腎病変の発現頻度が減少することが分かった。次に腎よりの還元生菌数の推移についてみると, Fig. 3に示すように, NFLX 投与群では実験の全経過を通じて対照群におけると殆ど差はみられなかったが, OFLX 及び CPFX 投与群ではほぼ同様な推移をとり, ともに対照群におけるよりも有意な低下がみられた。更に体重の推移 (Fig. 省略) についてみると, 感染7~14日後頃において対照群と治療群とを問わず全例のマウスにおいて一時的な減少がみられたが, その後 OFLX 並びに CPFX 各投与群にあっては回復し, 感染4週後になると感染前の体重よりもそれぞれ7.9及び10.2%の増加がみられたのに対して, 対照群並びに NFLX 投与群

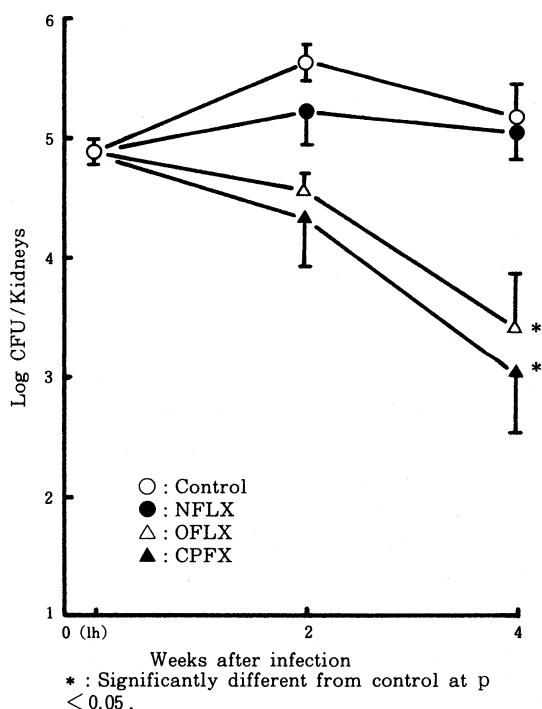


Fig. 3. Number of organisms in the kidneys of mice infected with *M. fortuitum* and treated with new quinolones. Bar : Mean $\pm$ SE.

においては感染4週後に至るも感染前の体重に回復することはなかった。

考 察

今回, 我々はキノロン系薬剤 (NFLX, OFLX 及び CPFX) の諸種病原性抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌作用を寒天希釈法によって検討した。その結果, これら薬剤のいずれも *M. tuberculosis* 並びに *M. fortuitum* に対して強い抗菌作用を示し (MIC_{90} = 各 $3.13 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ 及び $0.8 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$), また *M. kansasii* に対しては OFLX 及び CPFX (MIC_{90} = 各 $1.6 \mu\text{g/ml}$) が, *M. marinum* に対しては CPFX ($MIC_{90} = 0.8 \mu\text{g/ml}$) が強い抗菌活性を有したが, MAIS (*M. avium-intracellulare-scrofulaceum*) complex 並びに *M. chelonae* に対する活性は弱ことが明らかにされた。Tsukamura¹²⁾ が OFLX の *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium* complex, *M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 及び *M. chelonae* subsp. *chelonae* に対する *in vitro* 抗菌活性を小川培地を用いて検討した成績と我々の 7H10 寒天を用いて検討した成績 (括弧内; 以下同様) とを比較すると, その MIC_{90} はそれぞれ 2.5 (0.8), 1.25 (1.6), 2.5 (6.25), 5 (25), 10 (50), 1.25 (0.4), > 20 (100) 及び 10 (50) $\mu\text{g/ml}$

のようである。Gay ら¹³⁾は *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. fortuitum* 及び *M. chelonae* に対する CPFX の抗菌活性を 7H10 寒天培地を用いて測定したところ、その MIC₉₀ はそれぞれ 1 (0.8), 4 (1.6), 16 (25), 0.25 (0.2) 及び 8 (subsp. *abscessus* = 25 µg/ml, subsp. *chelonae* = 6.25 µg/ml) であり、NFLX のこれら抗酸菌に対する抗菌活性は CPFX よりも低かったと述べている。Fenlon と Cynamon¹⁴⁾は、7H10 寒天培地を用いて同様の検討を行ったところ、*M. tuberculosis* に対する NFLX, OFLX 及び CPFX の MIC₉₀ はそれぞれ 4 (3.13), 1 (0.8) 及び 0.5 (0.8) µg/ml, また *M. intracellulare* に対する OFLX 及び CPFX のそれは各々 8 (50) 及び 2 (25) µg/ml であったという。東村ら¹⁵⁾は NFLX, OFLX 及び CPFX の *M. tuberculosis* (5 株), *M. kansasii* (4 株), *M. avium* complex (6 株) 及び *M. fortuitum* (3 株) に対する抗菌活性を小川培地を用いて測定したところ、OFLX の MIC はそれぞれ 0.32 ~ 1.25, 0.32 ~ 0.63, 0.32 ~ 2.5 及び 0.32 µg/ml であり、CPFX の抗菌活性は OFLX とほぼ同等かあるいはやや弱く、NFLX は更に弱かったと述べている。上述した先人の報告と我々の成績とは実験条件を異にしているため、直ちに比較することはできないが、NFLX, OFLX 及び CPFX のキノロン系薬剤のうち、少なくとも OFLX と CPFX は *M. tuberculosis*, *M. kansasii* 及び *M. fortuitum* に対して優れた *in vitro* 抗菌活性を有し、またこれらキノロン系薬剤の *in vitro* 抗菌活性の強さは CPFX ≥ OFLX > NFLX であるといつてよいように思われる。東村らによれば OFLX はヒトの肺結核症の治療に有効であり^{16)~18)}、その効果は rifampicin よりもやや劣るが、kanamycin, ethionamide あるいは cycloserine に比べると優れているようである¹⁶⁾ という。

先に我々¹⁹⁾は実験的マウス *M. fortuitum* 感染症に対する OFLX の有効性について報告し、その後東村ら²⁰⁾は本菌によるヒトの肺感染症に対する本剤の有効性を示唆した成績を得ている。今回の検討において、*M. fortuitum* に対する *in vitro* 抗菌活性は CPFX > OFLX > NFLX であったが、これらいずれの薬剤も *in vivo* 抗菌活性が期待できる MIC であったので、本菌による実験的マウス感染症に対するこれら薬剤の治療効果を 1 mg の経口投与によって検討した。その結果、NFLX ではその効果が期待できなかったが、OFLX 並びに CPFX ではほぼ同程度の有意な治療効果がみられた。化学療法剤による感染治療においては使用薬剤の血中並びに臓器内濃度がその成否を左右する重要な因子であることは言うまでもない。五島ら²¹⁾によれば NFLX, OFLX 及び CPFX の 2 mg をマウスに経口投与した

場合、それぞれの薬剤の血中濃度の最高値は 0.65, 25 及び 14 µg/ml で、その持続時間は OFLX が最も長く、ついで CPFX, NFLX の順であったという。今回の感染治療実験においてはマウスあたり 1 mg の薬剤を投与したので、いずれの薬剤における血中濃度も上記したよりも低く、NFLX の場合では感染菌である *M. fortuitum* に対する MIC (0.8 µg/ml) よりも更に低くなっているものと思われる。また、同剤の 50 mg/kg をマウスに経口投与した場合の腎組織内最高濃度 (0.4 µg/g) も *M. fortuitum* に対して MIC 以下である²²⁾。従って、今回の実験系における *M. fortuitum* 感染に対して NFLX が無効であったことは本剤の血中あるいは腎内濃度が低かったことに起因していると思われる。これに対して、OFLX 並びに CPFX にあっては感染菌に対する MIC あるいはそれ以上の血中並びに腎内濃度が維持され、その結果有意な治療効果がみられたものと考えてよからう。

抗菌剤の多くは一般に T あるいは B リンパ球のマイトジェン応答能に何らの影響をも与えないと考えられているが、他方阻害作用を有するような薬剤もまた知られている²³⁾。最近、NFLX, OFLX 及び CPFX がリンパ球のマイトジェン応答能に対する増強作用を有し、なかでもその作用は CPFX が最も強く、これらの薬剤が宿主の免疫応答性を高める可能性を示唆した興味ある報告がなされている²⁴⁾。従ってこのことは、感染症への本剤の使用は薬剤自身の抗菌活性に依存した治療効果と免疫賦活能に依存したそれとの間に相加的あるいは相乗的治療効果が期待される可能性があるものと思われる。

ま と め

キノロン系薬剤である norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) 及び ciprofloxacin (CPFX) の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性を検討し、以下の知見を得た。

1) *in vitro* 抗菌作用を寒天希釈法によって検討したところ、いずれの薬剤も *M. fortuitum* 並びに *M. tuberculosis* に対して強い活性を示した。また、*M. kansasii* に対しては OFLX と CPFX が、*M. marinum* に対しては CPFX が強い抗菌活性を有したが、MAIS complex 並びに *M. chelonae* に対する活性は弱いものであった。また、これらのキノロン系薬剤の抗菌活性の強さは CPFX ≥ OFLX > NFLX であった。

2) 1 µg/ml の NFLX, OFLX あるいは CPFX の Dubos 液体培地あるいはリン酸緩衝食水水中における *M. fortuitum* 殺菌活性の強さは CPFX > OFLX > NFLX であった。

3) マウス腹腔マクロファージに貪食された *M. fortuitum* に対する殺菌作用の強さは CPFX > OFLX

> NFLX であり、その効果は用量依存性であった。

4) 実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに 1 mg の薬剤を週 6 回 (1 回/日), 4 週間にわたって経口投与したとき, OFLX 並びに CPFX 投与群では治療効果がみられたが, NFLX 投与群ではみられなかった。

謝 辞

供試キノロン系薬剤を分与された杏林製薬, 第一製薬並びにバイエル薬品に謝意を表します。

本論文の要旨の一部は International Symposium on New Quinolones (1986 年 7 月, ジュネーブ) において報告した。

文 献

- 山下 悟他: BAY o 9867 (ciprofloxacin) の抗菌作用, Chemotherapy, 33 (S-7): 1, 1985.
- Wolinsky, E.: Nontuberculous mycobacteria and associated disease, Am Rev Respir Dis, 119: 107, 1979.
- 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究 (第 3 報) — *M. kansasii* の肺感染症について —, 日胸, 30: 128, 1971.
- Bailey, W. B., Raleigh, J. W. et al.: Treatment of mycobacterial disease, Am Rev Respir Dis, 115: 185, 1977.
- Kuze, F., Kurasawa, T. et al.: *In vitro* and *in vivo* susceptibility of atypical mycobacteria to various drugs, Rev Infect Dis, 3: 885, 1981.
- Cynamon, M. H. and Patapow, A.: *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* to cefoxitin, Antimicrob Agents Chemother, 19: 205, 1981.
- Dalovisio, J. R. and Pankey, G. A.: *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae* to amikacin, J Infect Dis, 137: 318, 1978.
- Saito, H., Sato, K. et al.: Activities of cefoxitine and cefotetan against *Mycobacterium fortuitum* infections in mice, Antimicrob Agents Chemother, 26: 270, 1984.
- Swenson, J. M., Thornsberrry, C. et al.: Rapidly growing mycobacteria: Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution, Antimicrob Agents Chemother, 22: 186, 1982.
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について, Chemotherapy, 29: 76, 1981.
- Saito, H. and Tasaka, H.: Comparison of the pathogenicity for mice of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus*, J Bacteriol, 99: 851, 1969.
- Tsukamura, M.: *In vitro* antimycobacterial activity of new antibacterial substance DL-8280—Differentiation between some species of mycobacteria and related organisms by the DL-8280 susceptibility test, Microbiol Immunol, 27: 1129, 1983.
- Gay, J. D., DeYoung, D. R. et al.: *In vitro* activities of norfloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, and *M. kansasii*, Antimicrob Agents Chemother, 26: 94, 1984.
- Fenlon, C. H. and Cynamon, M. H.: Comparative *in vitro* activities of ciprofloxacin and other 4-quinolones against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium intracellulare*, Antimicrob Agents Chemother, 29: 386, 1986.
- 東村道雄他: Ofloxacin, Ciprofloxacin および norfloxacin の抗酸菌発育阻止作用の比較, 結核, 61: 453, 1986.
- Tsukamura, M., Nakamura, E. et al.: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL-8280) on pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 131: 352, 1985.
- 東村道雄他: 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, 1985.
- 東村道雄他: Ofloxacin の肺結核初回治療への適用, 結核, 61: 15, 1986.
- Saito, H., Sato, K. et al.: *In vitro* and *in vivo* susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* to ofloxacin (DL-8280), In Ishigami, J. (ed.), Recent Advances in Chemotherapy, Antimicrobial section, University of Tokyo Press, Tokyo, p. 319, 1985.
- 東村道雄他: *Mycobacterium fortuitum* および *Mycobacterium chelonae* による肺感染症—*M. fortuitum* 症 9 例および *M. chelonae* 症 4 例の症例追加報告—, 結核, 60: 429, 1985.
- 五島瑳智子他: 新ピリドン酸系抗菌剤 BAY o 9867 (ciprofloxacin) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用,

Chemotherapy, 33 (S-7) : 18, 1985.

22) 村山 哲他 : 各種動物における AM-715 の Bioassay による体内動態に関する研究, Chemotherapy, 29 (S-4) : 98, 1981.

23) Banck, G. and Forsgren, A. : Antibiotics and suppression of lymphocyte function *in*

vitro, Antimicrob Agents Chemother, 16 : 554, 1979.

24) Forsgren, A., Bergh, A. K. et al. : Quinolones affect thymidine incorporation into the DNA of human lymphocytes, Antimicrob Agents Chemother, 29 : 506, 1986.