

原 著

Sparfloxacin の 抗 マ イ コ バ ク テ リ ア 活 性

富 岡 治 明 ・ 佐 藤 勝 昌 ・ 斎 藤 肇

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 平成2年11月22日

ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITIES OF A NEW QUINOLONE, SPARFLOXACIN

Haruaki TOMIOKA, Katsumasa SATO and Hajime SAITO*

(Received for publication November 22, 1990)

Sparfloxacin (SPFX), a new quinolone, was studied its *in vitro* and *in vivo* activities against various mycobacteria, especially *Mycobacterium intracellulare*. SPFX exhibited a potent *in vitro* activity against *M.tuberculosis*, *M.kansasii* and *M.fortuitum* with MIC₉₀ values of 0.2, 6.25 and 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, and the potency of SPFX was higher than that of ofloxacin (OFLX). *M.marinum*, *M.scrofulaceum*, *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chelonae* (subsp. *abscessus* and *chelonae*) were resistant to SPFX. SPFX inhibited the growth of *M.intracellulare* in 7H9 broth when added at the concentration of 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and rapidly killed the organisms at the dose of 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The activity of SPFX was higher than that of OFLX. SPFX exhibited a greater antimicrobial activity against *M.intracellulare* phagocytosed by murine peritoneal macrophages than did OFLX.

SPFX exhibited a weak therapeutic activity against *M.intracellulare* infection induced in mice, on the basis of the rate of bacterial elimination in the host lungs and spleen, but such an efficacy was not noted for OFLX. SPFX combined with rifampicin (RFP), or in combination with RFP and kanamycin yielded a slightly increased therapeutic efficacy, based on the degree of pulmonary gross lesions in host animals or CFU of organisms in the lungs and spleen.

Key words : Sparfloxacin, Ofloxacin, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium intracellulare*, Various mycobacteria

キーワード : Sparfloxacin, Ofloxacin, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium intracellulare*, 諸種抗酸菌

はじめに

Mycobacterium avium complex (MAC) は compromised host に好んで感染・発症し肺感染症の原因菌となるのみでなく、AIDSにおける主要な二次感

染菌としてしばしば播種性の終末感染の転帰をとり、特に米国において注目されているところである。本菌群は一般に諸種の抗結核剤、抗菌剤に耐性であることから、本症は難治性であり、現在に至るも未だ特に有効な薬剤はなく、新薬の開発が待たれるところである。

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

ところで、大日本製薬により開発されたニューキノロン剤である AT-4140 (Sparfloxacin) はグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を有し、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、肺炎桿菌、大腸菌あるいは緑膿菌による実験的マウス感染に対しても優れた治療効果のあることが認められている^{1) 2)}。そこで、われわれは ofloxacin をはじめとするニューキノロン剤の抗酸菌に及ぼす効果についての一連の研究^{3)~9)}の一環として、sparfloxacin の特に MAC を中心とする諸種マイコバクテリアに対する *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性について検討したので以下報告する。

材料と方法

1. 供試薬剤

Sparfloxacin (SPFX; 大日本製薬, 東京), Ofloxacin (OFLX; 第一製薬, 東京), Rifampicin (RFP, 第一製薬) および Kanamycin (KM; 明治製薬, 東京) を供試した。*in vitro* 実験では, SPFX 並びに OFLX は 0.1N NaOH に, RFP は Dimethyl sulfoxide に, また KM は蒸留水に溶解した後, さらに蒸留水あるいは培養液で所定濃度に希釈して用いた。*in vivo* 実験では生食水あるいは蒸留水に懸濁 (超音波処理) または溶解したものを用いた (治療実験の項を参照)。

2. 供試菌株

教室保存の *Mycobacterium tuberculosis* 25 株, *M.kansasii* 19 株, *M.marinum* 10 株, *M.scrofulaceum* 19 株, *M.avium* 18 株, *M.intracellulare* 31 株, *M.fortuitum* 20 株, *M.chelonae* subsp. *abscessus* 15 株および *M.chelonae* subsp. *chelonae* 20 株を用いた。*M.avium* および *M.intracellulare* は当教室において, これら菌種に特異的な DNA プローブ (Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System; Gen-Probe Inc., San Diego, Calif., U.S.A.) を用いて同定されたものであり, いずれの菌株も扁平, 平滑, 透明な集落形態 (Smooth T) を示すものである。

3. 供試動物

日本 SLC (静岡) より購入した ddY 系並びに BALB/c 系雌マウスを用いた。

4. MIC 測定法

供試菌を 7H9 broth (Difco) 中 37°C (*M.marinum* と *M.chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C), 3~7 日培養後, OD_{540nm} = 0.1 (約 10⁶ CFU/ml) になるように調整し, その 0.1% Tween 80 加生食水での 10 倍希釈液を 100~0.0125 μg/ml に至る 2 倍段階希釈濃度の薬剤を含有する 7H11 寒天 (Difco) 平板上にミクロ

プランター (佐久間製作所, 東京) を用いて 5 μl スポットした。37°C (*M.marinum* と *M.chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C) で, 5% CO₂ 下, 迅速発育菌は 7 日, また遅発育菌は 14 日培養後に菌発育の有無を観察し, 薬剤の供試菌に対する MIC を求めた。

5. *M. intracellulare* の管内増殖に対する抗菌作用の測定

SPFX あるいは OFLX の 0.2, 1 および 10 μg/ml 添加あるいは非添加 (対照) の 7H9 broth の 5 ml を入れたスクリーキャップ付試験管 (17×150 mm) に *M. intracellulare* の 7H9 broth 浮遊液 (約 10⁵ CFU/ml) の 0.1 ml を加え, 37°C, 10 日間 — その間 1 日 2 回手振り — 培養した。一定時間ごとにフラン器より取り出し, 生食水で 10 倍段階希釈し, その 1 ml ずつを 7H11 寒天平板上に接種し, 37°C, 2 週後の発生コロニー数を算定した。

6. マウス腹腔マクロファージ (Mφ) 内被食食 *M. intracellulare* に対する抗菌作用

Zymosan A (Sigma Chemical, U.S.A.) 1 mg を BALB/c 系雌マウス (10 週齢) の腹腔内へ投与し, その 4 日後に 2% 牛胎児血清加 Hanks' balanced salt solution (FBS-HBSS) で腹腔浸出細胞を採取した。得られた細胞は同緩衝液で洗浄後, 10% FBS-RPMI 1640 (FBS-RPMI) 培地 (白水製薬, 東京) に 1×10⁶/ml の濃度になるように浮遊させ, その 1 ml を径 16 mm のプラスチック culture well (Corning Glass Works, U.S.A.) に入れ, 5% CO₂ 環境下で, 37°C, 2 時間培養後, FBS-HBSS で非付着性細胞を洗浄, 除去し, 得られた付着細胞を Mφ として用いた。

この Mφ 単層培養に FBS-RPMI 培地による *M. intracellulare* N-260 株菌浮遊液 (8×10⁶ CFU/ml) の 1 ml を加え, 5% CO₂ 環境下, 37°C, 1 時間, Mφ に菌を食食させた後, FBS-HBSS で非食食菌を洗浄, 除去した。これに SPFX あるいは OFLX の 1 並びに 10 μg/ml 各含有 FBS-RPMI の 1 ml を加え, さらに 5 日間培養 — その間 1 日 2 回, 同新鮮培地と交換 — した。次いで, Mφ 単層培養を HBSS で洗浄し, Mφ 内生残菌数は 7H11 寒天平板を用いて 5% CO₂ 環境下, 37°C, 14 日間培養後に算定した¹⁰⁾。そして一方では, これと同一条件下で培養した Mφ を Giemsa 染色, 鏡検してその数を算定し, Mφ あたりの CFU 値で示した。

7. 実験的マウス *M. intracellulare* 感染に対する治療効果

(1) 薬剤の単独投与

M. intracellulare N-260 株菌浮遊液 (8.4×10⁶ CFU)

を ddY 系雌マウス (5 週齢) の尾静脈内へ接種し, その翌日より SPFX あるいは OFLX の生食水による 5 並びに 10 mg/ml 懸濁液の 0.1 ml を 1 日 1 回, 週 6 回, 4 あるいは 8 週間にわたって背部皮下へ投与した。そして, 感染 1 日, 4 および 8 週後に屠殺, 剖検し, 内臓の肉眼的病変の有無ないし程度を観察し, あわせて, 7H11 寒天平板上で肺並びに脾内 CFU の算定¹⁰⁾をおこなった。

(2) SPFX と他種抗菌剤の併用投与

M. intracellulare N-260 株菌浮遊液の 0.2 ml (9.6×10^6 CFU) を BALB/c 系雌マウス (5 週齢) の尾静脈内へ接種し, その翌日より 1 日 1 回, 週 6 回ずつ, 4 あるいは 8 週間にわたり, 蒸留水に懸濁した SPFX (10 mg/ml) あるいは RFP (4 mg/ml) の 0.1 ml をゾンデを用いて経口的に, KM (4 mg/ml) は生食水に溶解したものの 0.1 ml を背部皮下へ投与し, また,

SPFX と RFP の併用投与では, これら薬剤混合液の 0.1 ml を経口投与した。治療効果の判定は(1)と同様にしておこなった。

結 果

1. 諸種抗酸菌に対する管内抗菌力

SPFX の代表的な病原性抗酸菌に対する MIC を Table 1 に示した。即ち, *M. tuberculosis*, *M. kansasii* および *M. fortuitum* に対する SPFX の MIC₉₀ はそれぞれ 0.2, 6.25 および 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, その抗菌活性は *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* に対するよりも強かった。そして, SPFX の抗菌活性は OFLX のそれと同じかむしろ一般には多少にかかわらずやや優れているものようであった。

Table 1. MICs of SPFX against Various Mycobacteria

Species	No. of strains	MICs ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
		SPFX		OFLX	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i>	25	0.1	0.2	0.8	1.6
<i>M. kansasii</i>	19	0.8	6.25	1.6	6.25
<i>M. marinum</i>	10	6.25	12.5	12.5	25
<i>M. scrofulaceum</i>	19	12.5	25	12.5	50
<i>M. avium</i> *	18	3.13	12.5	25	100
<i>M. intracellulare</i> *	31	6.25	12.5	50	100
<i>M. fortuitum</i>	20	0.8	1.6	1.6	3.13
<i>M. chelonae</i> (abscessus)	15	>100	>100	>100	>100
<i>M. chelonae</i> (chelonae)	20	12.5	50	12.5	50

* Identified by DNA probe test.

Table 2. Antimicrobial Activities of SPFX against *M. intracellulare* in Murine Peritoneal Macrophages

Drug	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CFU/10 macrophages		
		Incubation time (days)		
		0	3	5
None	—	1.98 \pm 0.07	10.0 \pm 1.02	21.5 \pm 1.93
SPFX	1	NT ^{a)}	5.22 \pm 0.20	11.3 \pm 2.38
SPFX	10	NT	1.16 \pm 0.09	1.41 \pm 0.06
OFLX	1	NT	7.19 \pm 0.40	16.2 \pm 0.70
OFLX	10	NT	4.18 \pm 0.16	6.85 \pm 0.58

a) Not tested.

Table 3. Effect of SPFX against *M. intracellulare*-infected Mice : Gross Pulmonary Lesions^{a)}

Drug	Route	Dose (mg)	No. of mice	Gross pulmonary lesions			
				-	1+	2+	3+
None	-	-	5	0	0	4	1
SPFX	SC	0.5	5	0	0	5	0
SPFX	SC	1.0	5	0	1	4	0
OFLX	SC	0.5	5	0	1	4	0
OFLX	SC	1.5	5	0	1	4	0

a) Infectious dose : 8.4×10^6

Table 4. Effect of SPFX against *M. intracellulare*-infected Mice : CFU Recovered from Lungs and Spleen^{a)}

Drug	Route	Dose (mg)	Log CFU/organ ^{b)}			
			Lungs		Spleen	
			4 W	8 W	4 W	8 W
None	-	-	4.87 ± 0.15	6.28 ± 0.17	5.73 ± 0.13	5.61 ± 0.14
SPFX	SC	0.5	4.96 ± 0.11	6.20 ± 0.24	5.76 ± 0.02	5.62 ± 0.27
SPFX	SC	1.0	4.76 ± 0.11	5.69 ± 0.27	5.71 ± 0.15	5.04 ± 0.14
OFLX	SC	0.5	4.80 ± 0.17	6.06 ± 0.46	5.76 ± 0.17	5.97 ± 0.22
OFLX	SC	1.0	4.87 ± 0.14	6.20 ± 0.09	5.69 ± 0.14	5.76 ± 0.23

a) Infectious dose : 8.4×10^6

b) Mean ± SE (n = 5). Number of Log CFU per lungs and spleen 1 day after infection was 4.72 ± 0.05 and 6.21 ± 0.05 , respectively.

2. *M. intracellulare* の管内増殖に及ぼす抗菌作用

Fig. に示すように、*M. intracellulare* N-260 株を SPFX あるいは OFLX 含有 7H9 broth 中で培養した場合、SPFX では $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で *M. intracellulare* の初期の増殖を抑制したのに対して、これと同一濃度の OFLX は何らの効果も及ぼさなかった。さらに、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の SPFX では *M. intracellulare* の速やかな殺菌がみられたが、これと同濃度の OFLX では一時的な殺菌がみられたものの、その後増殖傾向を示し、最終的には静菌作用のみが認められた。しかし、両薬剤とも $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 添加時では速やかな殺菌がみられた。したがって SPFX の *M. intracellulare* N-260 株に対する抗菌活性は OFLX のそれよりも強いといえよう。

3. Mφ 内被貪食 *M. intracellulare* に対する抗菌作用

Table 2 に示すように、Mφ 内に貪食された *M. intracellulare* の細胞内増殖は培養液中へ $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の SPFX を添加することによって、非添加の系に比べて培養 3 日並びに 5 日後のいずれにおいても約 50% の抑制がみられた。さらに $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の SPFX を培養液中に添加した場合には、培養 3 日および 5 日後では薬剤非添加の系に比べて各々 88 および 93% の菌の細胞内培養の抑制がみられた。他方、OFLX においてもこうした Mφ 内 *M. intracellulare* の増殖抑制作用がみられたが、その程度は SPFX に比べてやや劣るものであることが分かった。

4. 実験的 *M. intracellulare* マウス感染に対する SPFX の治療効果

(1) 単独投与

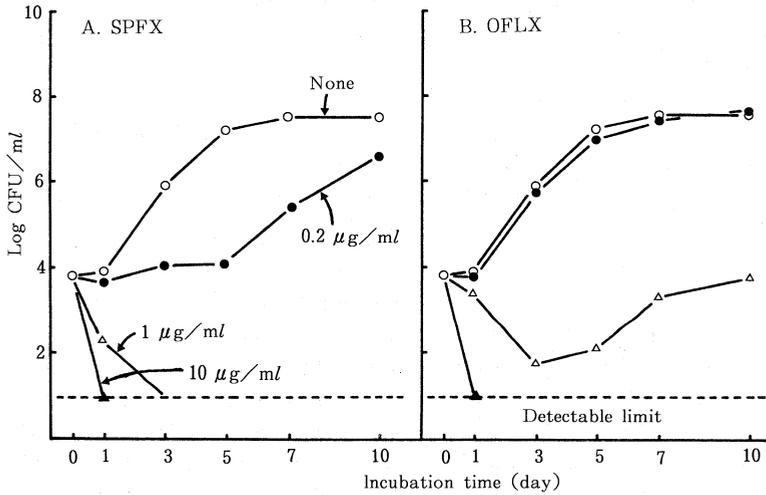


Fig. Antimicrobial Effect of SPFX against *M. intracellulare* Growing in 7H9 Broth

Table 5. Therapeutic Efficacies of SPFX of Combination with Other Antimycobacterial agents in Mice Infected with *M. intracellulare* : Gross Pulmonary Lesions^{a)}

Drug	Route	Dose (mg)	No. of mice	Gross pulmonary lesions			
				-	1+	2+	3+
None	-	-	5	0	0	4	1
SPFX	PO	1.0	5	0	0	5	0
RFP	PO	0.4	5	0	0	5	0
KM	SC	0.4	5	4	1	0	0
SPFX+RFP	PO/PO	1.0/0.4	5	0	3	2	0
SPFX+KM	PO/SC	1.0/0.4	5	5	0	0	0
SPFX+RFP+KM	PO/PO/SC	1.0/0.4/0.4	5	5	0	0	0

a) Infectious dose : 9.6×10^6

M. intracellulare 感染マウスに SPFX あるいは OFLX の単独投与を行った場合、感染 4 週目では薬剤投与群と非投与群とを問わず肉眼的肺病変のみられたものはなかったが、感染 8 週目になると Table 3 に示すように全供試動物において結核結節様病変が認められ、その病変の程度は SPFX あるいは OFLX 投与群と非投与対照群との間に差はみられなかった。

Table 4 には *M. intracellulare* 感染マウスの肺並びに脾内 CFU の推移を示した。感染 4 週後では SPFX 並びに OFLX のいずれの薬剤投与群においても対照群との間に CFU 値にほとんど差異はみられなかったが、感染 8 週後では SPFX 1 mg 投与群において、肺並び

に脾内 CFU とともに対照群におけるよりもやや低下する傾向がみられた。

(2) 併用投与

SPFX と RFP および、あるいは KM との併用投与の *M. intracellulare* 感染に対する治療効果について検討した。感染マウスにおける肺病変の出現頻度とその程度は、Table 5 に示すように、SPFX+RFP では SPFX 単独投与におけるよりも明らかに軽減されたが、SPFX+KM および SPFX+RFP+KM では KM 単独投与の効果が高く、他剤との併用効果が余り明かではなかった。

M. intracellulare 感染マウスでの肺並びに脾内

Table 6. Therapeutic Efficacies of SPFX in Combination with Other Antimycobacterial agents in Mice Infected with *M. intracellulare*: CFU Recovered from Lungs and Spleen^{a)}

Drug	Route	Dose (mg)	Log CFU/organ ^{b)}			
			Lungs		Spleen	
			4 W	8 W	4 W	8 W
None	—	—	5.54 ± 0.07	6.66 ± 0.08	6.58 ± 0.04	7.11 ± 0.06
SPFX	PO	1.0	5.41 ± 0.11	6.63 ± 0.07	6.53 ± 0.07	7.12 ± 0.08
RFP	PO	0.4	4.88 ± 0.18	6.43 ± 0.07	6.43 ± 0.03	6.73 ± 0.04
KM	SC	0.4	4.21 ± 0.23	4.00 ± 0.16	6.39 ± 0.06	6.33 ± 0.04
SPFX+RFP	PO	1.0/0.4	4.93 ± 0.16	6.03 ± 0.06	6.55 ± 0.10	6.96 ± 0.07
SPFX+KM	PO/PO/SC	1.0/0.4	4.17 ± 0.35	4.65 ± 0.32	6.23 ± 0.07	6.34 ± 0.10
SPFX+RFP+KM	PO/PO/SC	1.0/0.4/0.4	3.54 ± 0.12	3.77 ± 0.31	6.20 ± 0.06	6.31 ± 0.04

a) Infectious dose : 9.6×10^6

b) Mean ± SE (n = 5). Number of Log CFU per lungs and spleen 1 day after infection was 4.34 ± 0.04 and 5.89 ± 0.03 , respectively.

CFU の変化を感染 8 週間にわたって追跡したところ、Table 6 に示すように、SPFX 単独投与では全くその効果はみられず、また、RFP あるいは KM との併用投与によっても、これら両剤の単独投与効果の増強効果も認められなかったが、SPFX+RFP+KM の三者併用によって多少とも治療効果の改善がみられるものようであった。

考 察

一般細菌に対しては SPFX は OFLX に比べてかなり優れた管内抗菌作用を有すると報告されており¹⁾²⁾、非結核性抗酸菌、なかんずく MAC による難治性感染症に対しても OFLX よりも優れた抗菌作用を示しうる可能性が期待された。今回の代表的な病原性抗酸菌 8 菌種に対する SPFX の管内抗菌活性を MIC₉₀ についてみると、*M. kansasii* および *M. chelonae* を除いたすべての供試菌種に対して OFLX よりもやや強い活性を示した。しかし、その活性は *M. tuberculosis*, *M. kansasii* および *M. fortuitum* に対しては比較的強かったが、他の 5 菌種に対しては低いものであった。

一般細菌感染マウスに対して有効量である 5 mg/kg 用量での SPFX の経口投与時の血中並びに肺内の C_{max} 値は各々 0.2 および 0.7 μg/ml と報告されている¹¹⁾。そこでわれわれは血中の C_{max} に匹敵する濃度 (0.2 μg/ml) の SPFX が含まれた培地中での *M. intracellulare* の挙動について検討してみたが (Fig. 参照)、培養初期でのわずかな増殖阻害にとどまり、そ

の後は薬剤非添加の系におけるものと変わらぬ速度での増菌がみられた。次に肺内 C_{max} 値にほぼ匹敵する濃度 (1 μg/ml) の SPFX を添加した系での Mφ 内被貪食 *M. intracellulare* の挙動をみると、Mφ 細胞内での殺菌はみられず、50% 程度の増殖阻害が認められたに過ぎなかった (Table 2 参照)。以上の成績より、5 mg/kg (約 0.1 mg/マウス) の投与ではその治療効果はほとんど期待できないことが予想されたので、今回はこの 5 および 10 倍量の SPFX (0.5 および 1 mg/マウス) の投与を行い、その治療効果を検討したが、さしたる効果は期待できなかった。

SPFX と RFP あるいは KM との MAC 感染に対する併用効果については、Table 5, 6 に示した成績よりも明らかなように、SPFX+RFP, SPFX+KM といった組み合わせでは、特に肺および脾での生菌数の変化を指標とした限りでは、相加的な効果は余り期待できないものようであった。しかしながら、SPFX+RFP+KM の 3 者併用では特に肺内 CFU を指標とした限りでは、各単剤投与時に比較してやや優れた治療効果が認められており、他のアミノグリコシド抗生物質やリファマイシン誘導体などの抗菌剤からなる多剤併用系に SPFX を加えることはそれなりに意義があるものように思われるが、この点についてはさらに詳細な検討が必要かと考えられる。

結 語

SPFX の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗マイコバクテリ

ア活性について検討し、以下の知見を得た。

(1) SPFX は *M. tuberculosis*, *M. kansasii* および *M. fortuitum* に対して比較的優れた管内抗菌活性を示すこと、また本剤は特に *M. tuberculosis*, *M. avium* および *M. intracellulare* に対しては OFLX よりも若干優れた抗菌活性を示すことが分かった。

(2) SPFX 1 mg 皮下投与では *M. intracellulare* 感染マウスに対して肺、脾よりの還元CFU よりみた場合多少治療効果ありと考えられたが、経口投与では無効であった。また、KM+RFP との併用によりその治療効果の増強が有意とはいえないまでも多少とも期待された。

謝 辞

薬剤のご提供をいただいた大日本製薬株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) Nakamura, S., Minami, A., Nakata, K. et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone, *Antimicrob Agents Chemother*, 33 : 1167-1173, 1989.
- 2) Kojima, T., Inoue, M. and Mitsuhashi, S. : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates, *Antimicrob Agents Chemother*, 33 : 1980-1988, 1989.
- 3) Saito, H., Tomioka, H. and Nagashima, K. : *In vitro* and *in vivo* activities of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* infection induced in mice, *Int J Leprosy*, 54 : 560-562, 1986.
- 4) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明他 : 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 : 287-294, 1987.
- 5) Saito, H., Watanabe, T., Tomioka, H. et al. : Susceptibility of various mycobacteria to quinolones, *Rev Infect Dis*, 10 (Suppl. 1) : S52, 1988.
- 6) Tomioka, H., Sato, K. and Saito, H. : Susceptibility of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* to various antibacterial drugs, *Microbiol Immunol*, 33 : 509-514, 1989.
- 7) Saito, H., Tomioka, H., Sato, K. et al. : AM-1091, *Drugs of the Future*, 14 : 931-935, 1989.
- 8) Tomioka, H., Sato, K. and Saito, H. : Effect of ofloxacin combined with *Lactobacillus casei* against *Mycobacterium fortuitum* infection induced in mice, *Antimicrob Agents Chemother*, 34 : 632-636, 1990.
- 9) Saito, H. and Tomioka, H. : Efficacy of ofloxacin and ciprofloxacin against experimental *Mycobacterium kansasii* infection in mice, *Rev Infect Dis*, 11 (Suppl. 5) : S985, 1989.
- 10) Saito, H., Sato, K. and Tomioka, H. : Comparative *in vitro* and *in vivo* activity of rifabutin and rifampicin against *Mycobacterium avium* complex, *Tubercle*, 69 : 187-192, 1988.
- 11) Nakamura, S., Kurobe, N., Ohue, T. et al. : Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals, *Antimicrob Agents Chemother*, 34 : 89-93, 1990.