

原 著

Sparfloxacin の抗酸菌感染症治療薬としての可能性

河 原 伸 ・ 多 田 敦 彦 ・ 竹 内 誠
 神 坂 謙 ・ 岡 田 千 春 ・ 三 島 康 男
 宗 田 良 ・ 高 橋 清 ・ 木 畑 正 義

国立療養所南岡山病院内科

永 礼 旬 ・ 北 野 裕 子

同 臨床検査科
 受付 平成5年10月28日

THERAPEUTIC POTENTIAL OF SPARFLOXACIN FOR
 PREVENTING MYCOBACTERIAL INFECTIONS

Shin KAWAHARA*, Atsuhiko TADA, Makoto TAKEUCHI, Ken KAMISAKA,
 Chiharu OKADA, Yasuo MISHIMA, Ryo SODA, Kiyoshi TAKAHASHI,
 Masayoshi KIBATA, Hitoshi NAGARE and Yuko KITANO

(Received for publication October 28, 1993)

We studied the therapeutic potential of utilizing sparfloxacin (SPFX), a newly developed quinolone, to prevent various mycobacterial infections. The *in vitro* activity of SPFX as a preventive agent for various mycobacteria was determined using the actual count method on Ogawa egg medium. The minimal inhibitory concentrations (MICs) of SPFX were as follows : ofloxacin-sensitive *M. tuberculosis*, 0.16~0.32 $\mu\text{g/ml}$; ofloxacin-resistant *M. tuberculosis*, 0.63~2.5 $\mu\text{g/ml}$; *M. avium* ; 0.63~10 $\mu\text{g/ml}$ (MICs were equal or less than 1.25 $\mu\text{g/ml}$ in seven out of 11 strains) ; *M. intracellulare*, 2.5~10 $\mu\text{g/ml}$ (MICs were equal or more than 10 $\mu\text{g/ml}$ in 17 out of 23 strains) ; *M. kansasii*, $\leq 0.08\sim 0.16 \mu\text{g/ml}$; *M. fortuitum*, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$; *M. chelonae* subsp. *abscessus*, $> 10 \mu\text{g/ml}$; *M. chelonae* subsp. *chelonae*, 0.63 $\mu\text{g/ml}$; *M. scrofulaceum*, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$; *M. nonchromogenicum*, 1.25 $\mu\text{g/ml}$; *M. xenopi*, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$; *M. gordonae*, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$. The average serum concentrations of SPFX during the period of multiple oral administration (200 mg once a day) were $0.35 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ before administration, $0.67 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ after one hour, $1.13 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ after two hours, $1.27 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ after four hours and $1.31 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ after six hours. These results indicate that SPFX has a strong therapeutic potential to prevent infections due to *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi* and *M. gordonae*. Moreover, it may be expected to be a promising agent against infections due to ofloxacin-resistant *M. tuberculosis*, *M. avium* and *M. nonchromogenicum*.

*From the Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital, Okayama 701-03 Japan.

Key words : Sparfloxacin, *In vitro* antimycobacterial activity, Minimal inhibitory concentration, blood concentrations

キーワード : スパルフロキサシン, 試験管内抗抗酸菌活性, 最小発育阻止濃度, 血中濃度

緒言

近年, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者の増加に伴い, その opportunistic infection として抗酸菌感染症が注目を集めている^{1)~6)}。AIDS 患者における結核症については多剤耐性菌による流行が問題となっており⁶⁾, また, *M. avium* complex (MAC) 感染症については未だ確実に有効な治療法が確立されていないため, これら感染症が全身感染の様相を呈することもあり, その治療は困難を極め, 予後は不良である¹⁾⁵⁾⁶⁾。本邦においても, AIDS 患者に合併した抗酸菌感染症症例の報告^{7)~9)}も散見されつつあり, また, MAC 感染症患者は徐々に増加している¹⁰⁾ ため, 臨床場においては新しい強力な抗酸菌感染症治療薬の早急な開発が望まれている。

このような現状においてニューキノロン剤は, その一部が数種の抗酸菌に対して強力な *in vitro* 抗菌活性を有し^{11)~16)} かつ臨床的にもすでに一定の評価がなされており^{17)~20)}, 新たな抗酸菌感染症治療薬として期待されている。著者らはすでに新たに開発されたニューキノロン剤 sparfloxacin (SPFX) が既存のニューキノロン剤よりさらに優れた *in vitro* 抗抗酸菌活性を有していることを報告している¹⁵⁾¹⁶⁾ が, 今回はこの薬剤の *in vitro* 抗抗酸菌活性を“actual count 法”²¹⁾ により再評価するとともに, その体内動態を検討し, 臨床的有用性について考察した。

材料と方法

1. 供試薬剤

SPFX (化学構造式は Fig. 1 に示す) は大日本製薬株式会社から, 対照薬とした ofloxacin (OFLX) は第一製薬株式会社より純末の形で提供を受け, 薬剤感受性試験に使用した。

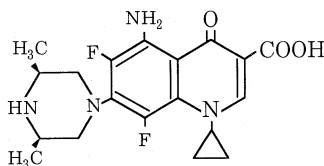


Fig. 1 Chemical Structure of Sparfloxacin

5-amino-1-cyclopropyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(cis-3, 5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid

2. 供試菌株

薬剤感受性試験には当院において1%小川培地上継代された基準菌株12株および臨床分離菌株44株の計56株を用いたが, 菌種は *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *abscessus*, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. nonchromogenicum*, *M. xenopi*, *M. gordonae* の11菌種である。なお, *M. avium*, *M. intracellulare* についてはDNA probe test により同定を行った。また, 臨床分離結核菌株については, 結核症治療薬として長期間 OFLX が投与されていない結核症患者の喀痰から分離された菌株を OFLX 感性株, 結核症治療薬として OFLX が長期間投与されたにもかかわらず排菌が持続している患者の喀痰から分離された菌株を OFLX 耐性株と定義した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法

MIC は接種生菌数により大きく左右されるため, 東村の“actual count 法”²¹⁾ によって測定した。すなわち, まず, SPFX, OFLX 力価100 mg を0.1N NaOH で溶解後, 滅菌精製水で希釈し, 滅菌前の小川培地に添加し, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 含有小川培地を作製した。次に, 小川培地上で発育した集落を採取し, ディスパーズチューブ (極東製薬) で混和後, 1時間静置し, 粗大菌塊を沈殿させ上清2 mg/ml 濃度の浮遊液を作製した。そして, この菌液を10倍希釈し $10^0 \sim 10^{-6}$ までの7系列の菌液を作製し, 各菌液0.02 ml を種々の濃度の薬剤を含む小川培地に接種し, 5% CO_2 下37°C (*M. chelonae* subsp. *chelonae* は33°C) で培養した。MIC の判定は *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. nonchromogenicum*, *M. xenopi* では28日後, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* では14日後, *M. fortuitum*, *M. chelonae* では7日後に行ったが, MIC は薬剤を含まない対照培地で集落数が10~100を示す菌液濃度系列で決定した。

4. SPFX の血中濃度測定

当院入院中の難治肺結核患者のうち, 肝, 腎機能に異常がなく, SPFX 錠200 mg 1日1回投与が1カ月以上継続し得た3例を対象に, 投与前, 投与1, 2, 4, 6時間後の血中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

結 果

1. SPFX の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性
M. tuberculosis に対する SPFX, OFLX の MIC を Table 1 に示す。H37Rv および OFLX 感性株に対する SPFX, OFLX の MIC はそれぞれ 0.16~0.32 $\mu\text{g/ml}$, 0.63~1.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, SPFX の抗菌活性は OFLX より2管優れていた。OFLX 耐性株に対する OFLX の MIC は5~10 $\mu\text{g/ml}$ であったが, これに対する SPFX の MIC は0.63~2.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

M. avium に対する SPFX, OFLX の MIC を Table 2 に示す。SPFX の MIC は0.63~10 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布しばらつきがみられたが, MIC 1.25

Table 1 Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) of Sparfloxacin (SPFX) and Ofloxacin (OFLX) against *Mycobacterium tuberculosis*

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	SPFX	OFLX
H37Rv	0.32	1.25
OFLX-sensitive		
patient	0.16	0.63
patient	0.16	0.63
patient	0.16	0.63
patient	0.32	1.25
patient	0.32	1.25
OFLX-resistant		
patient	0.63	5
patient	0.63	5
patient	0.63	5
patient	1.25	10
patient	2.5	10

Table 2 Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) of Sparfloxacin (SPFX) and Ofloxacin (OFLX) against Clinically Isolated *Mycobacterium avium* * (11 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	0.32	0.63	1.25	2.5	5	10	10<
SPFX	1	6	1	3			
OFLX			1	5	1	4	

* Identified by DNA probe test

Table 3 Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) of Sparfloxacin (SPFX) and Ofloxacin (OFLX) against Clinically Isolated *Mycobacterium intracellulare* * (23 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	1.25	2.5	5	10	10<
SPFX		1	5	8	9
OFLX				1	22

* Identified by DNA probe test

$\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株が11株中7株(63.6%) みられたのに対して, OFLX の MIC は11株すべて2.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, SPFX の抗菌活性は OFLX より優れていた。

M. intracellulare に対する SPFX, OFLX の MIC は Table 3 に示すが, SPFX の MIC は *M. avium* に対するそれに比し高く, MIC 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は1株もなく, 23株中17株(73.9%) は MIC 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また, OFLX の MIC はすべての菌株において10 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

その他の非定型抗酸菌に対する両剤の MIC については Table 4 に示す。*M. kansasii* に対する MIC は SPFX が $\leq 0.08\sim 0.16 \mu\text{g/ml}$, OFLX が $0.32\sim 0.63 \mu\text{g/ml}$ であり, SPFX の MIC は OFLX のそれより2管優れていた。

M. fortuitum に対する MIC は SPFX が $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$, OFLX が $0.16\sim 0.32 \mu\text{g/ml}$ であり, SPFX の抗菌活性は OFLX より2管以上優れていた。

M. chelonae subsp. *abscessus* (ATCC 19977, ATCC Ryder) に対する MIC は SPFX, OFLX いずれも10 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

M. chelonae subsp. *chelonae* (NCTC 946), *M. scrofulaceum*, *M. nonchromogenicum*, *M. xenopi*, *M. gordonae* に対する SPFX, OFLX の MIC はそれぞれ, $0.63 \mu\text{g/ml}$; $2.5 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$; $0.63 \mu\text{g/ml}$, $1.25 \mu\text{g/ml}$; $5 \mu\text{g/ml}$, $0.08 \mu\text{g/ml}$; $0.63 \mu\text{g/ml}$, $0.08 \mu\text{g/ml}$; $0.63 \mu\text{g/ml}$ であり, これらの菌種に対して SPFX の抗菌活性は OFLX のそれより優れていた。

2. SPFX の血中濃度

投与前, 投与1, 2, 4, 6時間後の SPFX の血中濃度は Fig. 2 に示すごとく, 0.35 ± 0.16 , 0.67 ± 0.32 , 1.13 ± 0.21 , 1.27 ± 0.32 , $1.31 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ であった。

Table 4 Comparison of Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) of Sparfloxacin (SPFX) and Ofloxacin (OFLX) against Various Atypical Mycobacteria

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	SPFX	OFLX
<i>M. kansasii</i> ATCC 12478	≤ 0.08	0.32
<i>M. kansasii</i> Kimura	0.16	0.63
<i>M. fortuitum</i> ATCC 6841	≤ 0.08	0.16
<i>M. fortuitum</i> ATCC 14407	≤ 0.08	0.32
<i>M. chelonae</i> ATCC 19977 *	10<	10<
<i>M. chelonae</i> ATCC Ryder *	10<	10<
<i>M. chelonae</i> NCTC 946 **	0.63	2.5
<i>M. scrofulaceum</i> ATCC 15987	≤ 0.08	0.63
<i>M. nonchromogenicum</i> ATCC 19530	1.25	5
<i>M. xenopi</i> ATCC 19250	≤ 0.08	0.63
<i>M. goodii</i> ATCC 14470	≤ 0.08	0.63

* *M. chelonae* subsp. *abscessus*

** *M. chelonae* subsp. *chelonae*

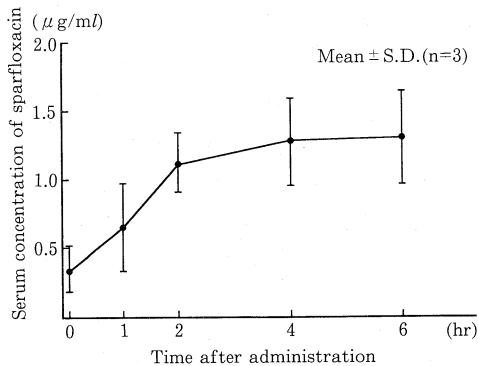


Fig. 2 Serum Concentration of Sparfloxacin during Multiple Oral Administration (200 mg \times 1/day)

考 察

新たに開発されたニューキノロン剤 SPFX は *Streptococcus pneumoniae*, methicillinresistant *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌, さらには *Mycoplasma*, *Chlamydia* などに幅広く抗菌活性を有しており, その優れた体内動態からも臨床的有用性が期待されている²²⁾⁻²⁸⁾。本剤が既存のニューキノロン剤の中で諸種抗酸菌に対して最も強力な *in vitro* 抗菌活性を有していることを著者らはすでに報告している¹⁶⁾²⁰⁾ が, 今回の検討目的は以下の4点にあった。

すなわち, 接種生菌数の影響を除くべく“actual count法”を用いて本剤の諸種抗酸菌に対するMICを測定し, 体内動態と比較することにより, まず, (1) 本剤に結核症治療薬として現在頻用されているOFLXを上回る臨床効果を期待しうるか否かを検討する。(2) 現時点では有効な治療薬が望めない蓄積しつつあるOFLX耐性難治性肺結核症に対しても臨床効果が果たして期待できるか否かを検討する。(3) 非定型抗酸菌感染症, 特にMAC感染症の治療薬となりうるか否かを検討する。および(4)(3)に付随して *M. avium* と *M. intracellulare* との間にニューキノロン感受性の差異が認められるか否かを検討することであった。

まず, 結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性については, 今回の検討ではTable 1に示すごとく本剤のOFLX感性結核菌に対するMICは0.16~0.32 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLXより2管優れていた。本剤200 mg 1日1回投与を1カ月以上継続した後での投与前, 投与1, 2, 4, 6時間後の血中濃度はそれぞれ0.35 \pm 0.16, 0.67 \pm 0.32, 1.13 \pm 0.21, 1.27 \pm 0.32, 1.31 \pm 0.34 $\mu\text{g/ml}$ であり, また, 喀痰への移行率は102~245%²⁵⁾²⁶⁾であることを考慮すると肺結核症に対してOFLXをさらに上回る臨床効果が期待できるものと思われた。

OFLX耐性結核菌に対する本剤のMICは0.63~1.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX感性結核菌に対するMICより1~3管高値を示し, 本剤とOFLXの間には部分的交叉耐性が認められた。しかし, 前述の体内動態を考慮するとOFLX耐性難治性肺結核症に対しても臨床効果

が得られる可能性が示唆される結果と思われた。

次に、本剤の非定型抗酸菌感染症治療薬としての可能性について検討したところ、*M. avium* と *M. intracellulare* に対する MIC は Table 2, 3 に示したが、*M. avium* では MIC 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は 11 株中 7 株 (63.6%) みられたのに対し、*M. intracellulare* では 23 株中 MIC 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は 1 株もなく、17 株 (73.9%) は MIC 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。このことは *M. avium* と *M. intracellulare* との間にニューキノロン剤に対する感受性の差があり、*M. avium* は *M. intracellulare* に比し、ニューキノロン剤に対して良好な感受性を有していることを示している。この点については富岡ら²⁸⁾も 7H11 寒天培地を用いた実験系において同様の結果を報告している。したがって、本剤のその体内動態から本剤は *M. avium* 感染症治療薬のひとつの candidate になりうるものと思われ、AIDS 患者における MAC 感染症の大部分が *M. avium* によるものである²⁹⁾ことを考えると朗報であろう。

その他の非定型抗酸菌に対する本剤の *in vitro* 抗菌活性は今回検討した菌種では *M. chelonae* subsp. *abscessus* を除けばすべて良好であり、本剤の体内動態からはいずれの感染症に対しても治療薬となりうるものと推定された。

なお、本剤の副作用については、臨床第Ⅲ相試験において 3956 例を対象に調査されたが、そのうちの 196 例 (4.95%) に認められ、その主なものは悪心、嘔吐等の消化器症状、発疹等の過敏症状であったと報告されている。臨床治験を行う場合、抗酸菌治療は他の感染症に比し長期にわたるため、本剤の副作用、特に光線過敏症については十分すぎるほどの慎重な観察、配慮が望まれる。

以上をまとめると、*M. intracellulare*, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 以外の抗酸菌感染症に対して、本剤は臨床的有用性が期待される結果であった。しかし、この結論は本剤の *in vitro* 抗菌活性と体内動態のみから推定されたものであり、今後は *in vivo* 抗菌活性³⁰⁾を検討した後、臨床効果を確認する必要がある。

ま と め

新たに開発されたキノロン剤 sparfloxacin (SPFX) の諸種抗酸菌感染症治療薬としての可能性について検討し、以下の知見を得た。

(1) SPFX の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性を小川培地上 “actual count 法” を用いて検討したところ、SPFX は、*M. tuberculosis* (ofloxacin 耐性株も含む)、一部の *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. nonchromogenicum*, *M. xenopi*,

M. gordonae に対して良好な *in vitro* 抗菌活性を有しており、その抗菌活性は ofloxacin より優れていた。

(2) SPFX 200 mg 1 日 1 回連続投与で得られる血中濃度は投与前 0.35 \pm 0.16 $\mu\text{g/ml}$ 、投与 1 時間後 0.67 \pm 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、投与 2 時間後 1.13 \pm 0.21 $\mu\text{g/ml}$ 、投与 4 時間後 1.27 \pm 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、投与 6 時間後 1.31 \pm 0.34 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(3) SPFX の *in vitro* 抗菌活性と体内動態から推定すると、SPFX は *M. intracellulare*, *M. chelonae* subsp. *abscessus* 以外の抗酸菌感染症に対して臨床的有用性が期待される。

文 献

- 1) Gold JWM : Mycobacterial infection in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect.* 1986 ; 1 : 160-165.
- 2) American Thoracic Society : Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 136 : 492-496.
- 3) Modilevsky T, Sattler FR and Barnes PF : Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 1989 ; 149 : 2201-2205.
- 4) Horsburgh CR and Selik RM : The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis.* 1989 ; 139 : 4-7.
- 5) Epidemiologic notes and reports : Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 144 : 1164-1170.
- 6) Fischl MA, Daikas GL and Uttamchandani RB et al. : Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med.* 1992 ; 117 : 184-190.
- 7) 工藤翔二, 湯浅和美, 植竹健司, 他 : AIDS の肺病変—当院 16 症例を中心に—, 日胸. 1989 ; 48 : 528-534.
- 8) 小池盛雄 : HIV-I 感染と肺病変, その展望, 日胸. 1991 ; 50 : S193-S198.
- 9) 古西 満, 塚口信彦, 山本泰弘, 他 : カリニ肺炎治療中に非定型抗酸菌症を発症した AIDS の 1 例, 日胸. 1992 ; 51 : 697-701.
- 10) 坂谷光則 : 第 67 回日本結核病学会総会シンポジウ

- ム Ⅲ. *Mycobacterium avium* Complex 症の現状と将来 2. *M. avium* Complex 症の疫学, 結核. 1992 ; 68 : 43-46.
- 11) Tukamura 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.* 1985 ; 27 : 1129-1132.
 - 12) 束村道雄, 水野松司, 外山春雄 : Ofloxacin, Ciprofloxacin, および Norfloxacin の抗酸菌発育阻止作用の比較, 結核. 1986 ; 61 : 453-459.
 - 13) 斎藤 肇, 富岡治明, 佐藤勝昌, 他 : 諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin および ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性, 結核. 1987 ; 62 : 287-294.
 - 14) 河原 伸, 神坂 謙, 仲田浩之, 他 : new quinolone 系薬剤 ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin の抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌力, 日胸. 1990 ; 94 : 954-959.
 - 15) 河原 伸, 神坂 謙, 多田敦彦, 他 : 新たに開発されたニューキノロン系薬剤 Fleroxacin, Lomefloxacin および Sparfloxacin の結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性, 結核. 1991 ; 66 : 429-431.
 - 16) 河原 伸, 菅野 尚, 竹内 誠, 他 : 新たに開発されたニューキノロン系薬剤 Sparfloxacin の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性, 日胸, 1991 ; 50 : 778-782.
 - 17) Tsukamura M, Nakamura E, Yosii S, et al. : Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL-8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 131 : 352-356.
 - 18) Ichiyama S, Tsukamura M : Ofloxacin and the treatment of pulmonary disease due to *mycobacterium fortuitum*, *Chest*, 1987 ; 92 : 1110-1112.
 - 19) 河原 伸, 江尻東伍, 中村邦彦, 他 : 肺結核症に対するピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 Ofloxacin (OFLX) の基礎的研究と臨床的検討, 日胸. 1988 ; 47 : 1016-1020.
 - 20) 河原 伸, 永礼 旬 : 第 67 回日本結核病学会総会シンポジウム II. 難治性肺結核の治療 4. ニューキノロン系薬剤について, 結核. 1992 ; 67 : 679-682.
 - 21) Tsukamura M : 'Acutual count method' for the resistance test of tubercle bacilli. *Japan Tuberc.* 1964 ; 12 : 46-54.
 - 22) 五島嵯智子, 宮崎修一, 辻 明良, 他 : 新ニューキノロン系薬剤 sparfloxacin の細菌学的評価, *Chemotherapy.* 1991 ; 39 S-4 : 13-29.
 - 23) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 他 : Sparfloxacin の体内動態および臨床成績, *Chemotherapy.* 1991 ; 39 S-4 : 261-271.
 - 24) 佐藤篤彦, 岡野昌彦, 千田金吾, 他 : 呼吸器感染症に対する sparfloxacin の基礎的・臨床的検討, *Chemotherapy.* 1991 ; 39 S-4 : 272-279.
 - 25) 山田穂積, 加藤 収, 日浦研哉, 他 : 呼吸器感染症に対する sparfloxacin の有用性および喀痰移行に関する検討, *Chemotherapy.* 1991 ; 39 S-4 : 350-356.
 - 26) 吉富祐子, 光武耕太郎, 東山康仁, 他 : 呼吸器感染症に対する sparfloxacin (SPFX) の基礎的ならびに臨床的検討, *Chemotherapy.* 1991 ; 39 S-4 : 357-365.
 - 27) 河原 伸, 菅野 尚, 神坂 謙, 他 : 呼吸器感染症に対する sparfloxacin の臨床的検討, 化学療法領域. 1990 ; 94 : 954-959.
 - 28) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇 : 諸種抗菌剤に対する *M. avium* と *M. intracellulare* の感受性, 結核. 1991 ; 66 : 489-492.
 - 29) Kiehan TE and Edwards FF : Rapid identification using a specific DNA probe of *mycobacterium avium* complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol.* 1987 ; 25 : 1551-1552.
 - 30) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇 : Sparfloxacin の抗マイコプラズマ活性, 結核. 1991 ; 66 : 643-649.