

腸内細菌叢に影響する薬剤と漢方薬の併用実態調査

石原三也,^a 本間真人,^{*a,b} 久能英子,^a 渡邊真知子,^c 幸田幸直^{a,b}

Combination Use of Kampo-Medicines and Drugs Affecting Intestinal Bacterial Flora

Miya ISHIHARA,^a Masato HOMMA,^{*a,b} Eiko KUNO,^a
Machiko WATANABE,^c and Yukinao KOHDA^{a,b}*Department of Pharmacy, Tsukuba University Hospital,^a 2-1-1, Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan, Department of Pharmaceutical Sciences, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,^b 1-1-1, Ten-nodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan, and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University,^c 1091-1, Suarashi, Sagamiko, Tsukui-gun, Kanagawa 199-0195, Japan*

(Received April 19, 2002; Accepted June 20, 2002)

The intestinal bacteria, *Eubacterium sp.* and *Bifidobacterium sp.*, participate in the metabolism of active kampo-ingredients, glycyrrhizin (GL), sennoside (SEN) and baicalin (BL). Since antibiotics and bacterial preparations, *Bifidobacterium longum* (LAC-B[®]), *Clostridium butyricum* (MIYA-BM[®]), and *Streptococcus faecalis* (BIOFERMIN[®]), affect the bacterial population in intestinal bacterial flora, metabolism of the active kampo-ingredients in the bacterial flora may be altered by their combined administration. We investigated 1199 prescriptions including kampo-medicines for 308 patients. Combination use of kampo-medicines with antibiotics and bacterial preparations occurred with 7% and 10% of the kampo-prescription, respectively. Most antibiotics have activity against intestinal bacteria, except that cepheps and macrolides are not active against to *E. coli*. This means that antibiotics may lower the metabolism of GL, SEN and BL when administered in combination. On the other hand, it is also highly possible that bacterial preparations increase the number of *Eubacterium sp.* and *Bifidobacterium sp.*, resulting in enhanced metabolism of GL and SEN when they are used concomitantly with kampo-medicines. The present results suggested that the drug interactions of kampo-medicines with antibiotics and bacterial preparations should be confirmed in clinical studies.

Key words—kampo-medicines; intestinal bacterial flora; drug interaction; antibiotics; bacterial preparations

はじめに

漢方有効成分の代謝において、腸内細菌叢の関与が明らかになってきた (Table 1)。例えば、甘草のグリチルリチン (GL) は、腸内細菌の *Eubacterium* 属の β -グルクロニダーゼによりグリチルレチン酸 (GA) に代謝された後、体内に吸収される。^{1,2)} 大黃又はセンナのセンノシド (SEN) は、腸内細菌の *Bifidobacterium* 属の β -グルコシダーゼによりセニジンに代謝され、さらに *Peptostreptococcus* 属の還元酵素によりレインアンスロンに代謝され、活性本体となる。^{1,2)} 黄芩のバイカリン (BL) は、腸内

細菌の *Streptococcus* 属と *E. coli* の β -グルクロニダーゼによりバイカレイン (BA) に代謝され、小腸上皮細胞へ吸収された後、細胞内で再び抱合され BL として血中に移行する。^{1,2)} このように、漢方有効成分の代謝には腸内細菌叢による代謝変換が大きく影響すると考えられる。

抗生物質は腸内細菌の増殖を抑制し、^{3,4)} 生菌製剤は腸内細菌叢に変化をもたらす⁵⁻⁸⁾ ため、これらの併用は漢方有効成分の代謝に影響を与えることが考えられる。しかし、このような視点で薬物相互作用が研究されたことはこれまでにない。今回、我々は、漢方薬と抗生物質又は生菌製剤の併用実態を調査し、それらが漢方有効成分の代謝に及ぼす影響を考察したので報告する。

^{a)} 筑波大学附属病院薬剤部, ^{b)} 筑波大学臨床医学系臨床薬剤学, ^{c)} 帝京大学薬学部臨床薬学
e-mail: masatoh@mail.hosp.tsukuba.ac.jp

Table 1. Biotransformation of Kampo-Ingredients by Intestinal Bacteria

Herbs	Active ingredients	Metabolites	Intestinal bacteria	Enzyme
<i>Aloe</i>	Aloesin, Aloeresin A ¹⁾	Aloesone	—	glucosidase
	Barbaloin ¹⁾	Aloe-emodin anthrone	<i>Eubacterium</i>	glucosidase
<i>Aconiti Tuber</i>	Aconitine ¹⁾	Lipoaconitine	<i>Bacteroides, Clostridium, Klebsiella</i>	—
<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	Mangiferin ¹⁾	Northyriol	—	glucosidase
<i>Aristolochiae Fructus</i>	Aristolochic acid ¹⁾	N-Hydroxyaristolactam, Aristolactam	—	—
<i>Bupleuri Radix</i>	Saikosaponin ²⁾	Saikogenin	—	—
<i>Carthami Flos</i>	Safflor yellow B ¹⁾	Carthamin, Hydroxy-safflor yellow A	—	—
<i>Gardeniae Fructus</i>	Geniposide ¹⁾	Genipin	<i>Eubacterium</i>	β -glucosidase
	Gardenoside ¹⁾	Gardenogenin	—	β -glucosidase
[†] <i>Glycyrrhizae Radix</i>	Glycyrrhizin ¹⁾	Glycyrrhetic acid	* <i>Eubacterium</i>	β -glucuronidase
<i>Ginseng Radix</i>	Ginsenoside ²⁾	Protopanaxadiol	<i>Eubacterium</i>	β -glucosidase
<i>Magnoliae Cortex</i>	Magnolol ²⁾	Isomagnolol	—	—
<i>Paeoniae Radix</i>	Albiflorin ²⁾	Albimetabolin	—	—
	Paeoniflorin ¹⁾	Paeonimetabolin I, II	<i>Bacteroides, Lactobacillus</i>	β -glucosidase, esterase
<i>Plantaginis Semen</i>	Aucubin ¹⁾	Aucubigenin	<i>Bacteroides, Bifidobacterium</i>	—
[†] <i>Rhei Rhizoma, Sennae Folium</i>	Sennoside ¹⁾	Sennidin	* <i>Bifidobacterium</i>	β -glucosidase
	Sennidin ¹⁾	Rheinanthrone	* <i>Peptostreptococcus</i>	reductase
[†] <i>Scutellariae Radix</i>	Baicalin ¹⁾	Baicalein	* <i>E. coli, Streptococcus</i>	β -glucuronidase
<i>Sophorae Flos</i>	Rutin ²⁾	Quercetin	<i>Bacteroides, Streptococcus</i>	β -glucosidase
<i>Swertiae Herba</i>	Homoorientin ¹⁾	Luteolin, Eriodictyol	—	glucosidase
	Swertiamarin ¹⁾	Erythrocentaurin, Gentianine	—	β -glucosidase

[†]: Target herbs of the present study, *: Target bacteria of the present study.

方 法

筑波大学附属病院において、2001年1月から4月までの4ヵ月間に、甘草、黄芩、大黄のいずれかを含む漢方薬（十全大補湯、大黄甘草湯、柴苓湯、補中益気湯、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、大柴胡湯、六君子湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、人参養栄湯、人参湯、温清飲、温経湯、柴朴湯、黄連解毒湯、茵蔯蒿湯）が処方された入院・外来処方箋1199枚（患者数308名）について、抗生物質又は生菌製剤の併用実態を調査した。

また、実際に併用されていた抗生物質や生菌製剤の *Eubacterium* 属、*Bifidobacterium* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Streptococcus* 属、*E. coli* に及ぼす影響を文献調査した。⁵⁻⁵⁰⁾各抗生物質の抗菌活性は、金沢らの方法⁵¹⁾に準じ、最小発育阻止濃度 (MIC)

から、耐性 (-)、やや感受性 (+)、高感受性 (++) の3段階に分類して評価した。

結 果

1. 漢方薬と抗生物質の併用実態 調査処方箋1199枚（患者数308名）のうち、84枚（7%）に抗生物質が併用処方されていた。Table 2に漢方薬と併用処方された抗生物質の内訳を示した。Cephem (CEP) 系抗生物質31枚、quinolone (QL) 系20枚、macrolide (ML) 系17枚、penicilline (PC) 系10枚、penem (PN) 系3枚、aminoglycoside (AG) 系1枚、tetracycline (TC) 系1枚、ST合剤 (ST) 1枚において併用処方されていた。抗生物質と併用されていた漢方薬は9種類であった。最も多く併用された漢方薬は、補中益気湯の23枚であり、次いで、柴苓湯19枚、十全大補湯・大黄甘草

Table 2. Combination Use of Kampo-Medicine and Antibiotics

Kampo-prescription	Number of prescriptions								
	(n)	CEP	QL	ML	PC	PN	AG	TC	ST
Hochu-ekki-to	23	13	5	5					
Sairei-to	19	4	1	4	7		1	1	1
Juzen-taiho-to	9	1	1	4	1	2			
Daio-kanzo-to	9	5	4						
Saiko-keishi-to	8	3	2		2	1			
Rikkunshi-to	8	3	1	4					
Sho-saiko-to	6	1	5						
Dai-saiko-to	1		1						
Unsei-in	1	1							
Total	84	31	20	17	10	3	1	1	1

CEP: cephem, QL: quinolone, ML: macrolide, PC: penicilline, PN: penem, AG: aminoglycoside, TC: tetracycline, ST: sulfamethoxazole trimethoprim.

Table 3. Effects of Antibiotics on Bacteria, *Eubacterium sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *E. coli*

Antibiotics		Bacteria				
		<i>Eubacterium sp.</i>	<i>Bifidobacterium sp.</i>	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	<i>Streptococcus sp.</i>	<i>E. coli</i>
CEP	CCL	+ ~ #	+ ~ #	- ~ #	- ~ #	- ~ #
	CFIX	ne	ne	+ ~ #	-	#
	CFDN	+ ~ #	#	+ ~ #	+	#
	CFTM-PI	- ~ #	ne	#	- ~ #	- ~ #
	CPDX-PR	#	ne	+ ~ #	- ~ #	- ~ #
	CTM-HE	ne	ne	+	-	#
	CFPN-PI	#	#	+ ~ #	+	- ~ #
	CDTR-PI	+ ~ #	ne	+ ~ #	-	#
	QL	TFLX	+ ~ #	#	+ ~ #	+ ~ #
LVFX		#	ne	+ ~ #	- ~ #	#
CPFX		#	+ ~ #	+ ~ #	+ ~ #	#
ML	EM	+ ~ #	#	+ ~ #	- ~ #	- ~ +
	CAM	#	#	+ ~ #	- ~ #	- ~ +
	RXM	#	#	- ~ #	- ~ #	- ~ +
PC	AMPC	ne	ne	#	#	- ~ #
	ABPC	#	+	#	- ~ #	- ~ #
	SBTPC	ne	ne	#	#	+ ~ #
PN	FRPM	#	#	#	- ~ #	- ~ #
AG	KM	+ ~ #	+	+ ~ #	- ~ +	+ ~ #
TC	MINO	+ ~ #	ne	+ ~ #	+ ~ #	+ ~ #
ST	ST	ne	ne	ne	+ ~ #	#

-: resistant, +: weakly susceptible, #: susceptible, ne: not examined. CEP: cephem, QL: quinolone, ML: macrolide, PC: penicilline, PN: penem, AG: aminoglycoside, TC: tetracycline, ST: sulfamethoxazole trimethoprim, CCL: cefaclor, CFIX: cefixime, CFDN: cefdinir, CFTM-PI: cefteram pivoxil, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CTM-HE: cefotiam hexetil, CFPN-PI: cefcapene pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, TFLX: tosufloxacin, LVFX: levofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, RXM: roxithromycin, AMPC: amoxicillin, ABPC: ampicillin, SBTPC: sultamicillin, FRPM: faropenem, KM: kanamycin, MINO: minocycline.

湯 9 枚, 柴胡桂枝湯・六君子湯 8 枚の順であった。最も併用処方が多かった組み合わせは、補中益気湯と CEP 系の併用であり、次いで柴苓湯と PC 系であった。

2. 抗生物質の腸内細菌に対する抗菌活性 実際には併用された抗生物質の漢方有効成分を代謝する腸内細菌 *Eubacterium* 属, *Bifidobacterium* 属, *Peptostreptococcus* 属, *Streptococcus* 属及び *E. coli*

Table 4. Combination Use of Kampo-Medicine and Bacterial Preparations

Kampo-prescription	Number of prescriptions			
	(n)	LAC-B®	MIYA-BM®	BIOFERMIN®
Hochu-ekki-to	46	38	5	3
Juzen-taiho-to	24	10	10	4
Sairei-to	16	12	2	2
Daio-kanzo-to	8	6	2	
Saiko-keishi-to	7	6		1
Sho-saiko-to	6	6		
Rikkunshi-to	3	3		
Ninjin-to	3	3		
Unsei-in	1		1	
Total	114	84	20	10

Table 5. Effects of Bacterial Preparations on Intestinal Bacteria Flora

Bacterial preparations	Change in the bacteria in the intestine	Change in the enzymatic activity
LAC-B® [<i>Bifidobacterium longum</i>]	<i>Bifidobacterium sp.</i> ↑	β -glucuronidase ↓
MIYA-BM® [<i>Clostridium butyricum</i>]	<i>Bifidobacterium sp.</i> ↑ <i>Eubacterium sp.</i> ↑	no data
BIOFERMIN® [<i>Streptococcus faecalis</i>]	<i>Streptococcus sp.</i> ↑ <i>Bifidobacterium sp.</i> ↑ <i>E. coli</i> ↓	no data

に対する抗菌活性を Table 3 に示した。ほとんどの抗生物質は腸内細菌に対して抗菌活性を示したが、抗生物質の種類によっては耐性を示すものもあった。*Eubacterium* 属に対して、ほとんどの抗生物質は強い抗菌活性を示したが、cefteram pivoxil には耐性を示すデータもあった。同様に、*Peptostreptococcus* 属に対して cefaclor 及び roxithromycin は耐性を示すデータもあった。また、*Streptococcus* 属に対する CEP 系、ML 系及び AG 系、*E. coli* に対する ML 系など特定の系統の抗生物質が耐性を示す傾向も認められた。このように、抗生物質の種類によって抗菌活性は異なり、さらに、同じ作用機序の薬剤でも抗菌活性は異なるものもあった。

3. 漢方薬と生菌製剤の併用実態 調査処方箋 1199 枚 (患者数 308 名) のうち、114 枚 (10%) に生菌製剤が併用処方されていた。その内訳は、ラックビー®84 枚、ミヤ BM®20 枚、ピオフィェルミン®10 枚であった (Table 4)。生菌製剤と最も多く併用された漢方薬は、補中益気湯 46 枚であり、次いで、

十全大補湯 24 枚、柴苓湯 16 枚などが生菌製剤と併用されていた。最も併用処方の多かった組み合わせは、補中益気湯とラックビー®の 38 枚、次いで柴苓湯とラックビー®12 枚であった。

4. 生菌製剤の腸内細菌に与える影響 実際に併用された生菌製剤が、漢方有効成分を代謝する腸内細菌に与える影響を Table 5 に示した。ラックビー®は *Bifidobacterium longum* 製剤であり、連続投与によって、腸内細菌叢における *Bifidobacterium* 属の割合が増加し、⁵⁾ β -グルクロニダーゼが減少するとの報告があった。⁵⁾ ミヤ BM®は *Clostridium butyricum* 製剤であり、連続投与によって *Bifidobacterium* 属、*Eubacterium* 属の増加をもたらす。^{6,7)} ピオフィェルミン®は *Streptococcus faecalis* 製剤であり、*Bifidobacterium* 属、*Streptococcus* 属が増加し、*E. coli* は減少する。⁸⁾

考 察

今回の処方調査から、実際に、7—10%の割合で

漢方薬に抗生物質又は生菌製剤が併用処方されていることが判明した。文献調査から、抗生物質及び生菌製剤は、それらの種類によって腸内細菌に与える影響が異なると予測され、併用による漢方有効成分の代謝に与える影響も異なると予測された。

ほとんどの抗生物質は、腸内細菌に対して抗菌活性を示すことが多く、併用により漢方有効成分の代謝が低下すると考えられた。一方、抗生物質の種類によっては、腸内細菌に与える影響が他の抗生物質と比較して少ないと予測されるものもあった。例えば、*Streptococcus* 属に対して CEP 系及び ML 系、*E. coli* に対して ML 系は耐性を示す傾向があり、黄芩を含む漢方薬との併用において、BL 代謝に与える影響は他の抗生物質と比較して少ないと予測された。

生菌製剤のラックビー[®]、ミヤ BM[®]、ピオフェルミン[®]は、連続投与によって、*Bifidobacterium* 属の増加をもたらす^{5,7,8)}したがって、大黄甘草湯や大柴胡湯のような大黄含有漢方薬との併用において、SEN 代謝を促進すると予測される。また、ミヤ BM[®]は連続投与によって *Eubacterium* 属が増加する⁶⁾ので、十全大補湯や柴苓湯のような甘草含有漢方薬との併用において、GL 代謝の増加が予測される。一方、ラックビー[®]は腸内細菌の β -グルクロニダーゼ量を低下させるとの報告⁵⁾があるため、柴胡桂枝湯や小柴胡湯のような黄芩含有漢方薬との併用において BL 代謝の減少をもたらすと予測される。

GL, BL 及び SEN の代謝への予測される影響を併用薬（抗生物質及び生菌製剤）の組み合わせで示すと Table 6 になる。今回の処方調査において、補中益気湯と CEP 系の併用処方が多かったが、これらの併用により補中益気湯中の GL 代謝が減少すると考えられた。また、生菌製剤との併用においては、柴苓湯とラックビー[®]の併用処方が多かったが、ラックビー[®]は β -グルクロニダーゼ量を低下させるとの報告⁵⁾があるため、併用により BL 代謝が減少すると考えられた。

以上の結果から、漢方有効成分の代謝に影響すると考えられる抗生物質や生菌製剤の併用実態が明らかになった。併用処方された抗生物質や生菌製剤はその種類によって有効成分の代謝に及ぼす影響が異なることが予想された。しかし、これらの予測は、あくまでも抗生物質の抗菌活性から求めたものであ

Table 6. Effects of Antibiotics and Bacterial Preparations on the Metabolism of Active Ingredients in the Intestinal Bacteria Flora

Active ingredients	Metabolism of active ingredients		
	Increase	Decrease	No change
Glycyrrhizin	MIYA-BM [®]	CEP, QL, ML PC, PN, AG TC	
Baicalin		QL, PC, PN AG, TC, ST LAC-B [®]	CEP, ML
Sennoside	LAC-B [®] MIYA-BM [®] BIOFERMIN [®]	CEP, QL, ML PC, PN, AG TC	

り、実際に抗生物質を服用した場合の腸内細菌叢の変動などを実証したものではない。生菌製剤の影響についても、腸内細菌叢が変化するにはある程度の連続投与が必要であることが報告⁵⁾されており、併用開始後すぐに相互作用が成立する可能性は低い。このように、実際の併用効果については、処方実態に合わせた投与試験により検証する必要があると考え、検討を進めている。

REFERENCES

- 1) “Gastro-Intestinal Ecology,” ed. by Kobashi K., Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, 1994.
- 2) “Chonai flora to kenko,” ed. by Mitsuoka T., Gakkai Center Kansai, Osaka, 1998.
- 3) Nanri S., *Kansenshogaku Zasshi*, **54**, 766–788 (1980).
- 4) Akita H., *Kansenshogaku Zasshi*, **56**, 1203–1215 (1982).
- 5) Benno Y., Mitsuoka T., *Microbiol. Immunol.*, **36**, 683–694 (1992).
- 6) Okamoto T., Sasaki M., Araki Y., Fukuda M., Kimura T., Myojo S., Tsujikawa T., Fujiyama Y., Bamba T., Kusunoki M., *Digestion and Absorption*, **19**, 65–68 (1996).
- 7) Zhang D., Dong X., Bao Y., *Chin. J. Gastroenterol*, **3**, 82–84 (1998).
- 8) Katsumata S., *Shonikagakkai Zasshi*, **58**, 893–968 (1953).
- 9) Kimura Y., Yoshida I., Higashiyama I., Sasaki S., *Chemotherapy*, **48**, 585–609 (2000).

- 10) Yoshida I., Higashiyama I., Kimura Y., Sasaki S., *Chemotherapy*, **48**, 610–632 (2000).
- 11) Sasaki J., Sakamoto H., Ohta Y., Aoki T., Karakida K., Kimura Y., Hasegawa J., Katayama I., Shiiki K., Naitoh H., Yamane N., Takakura J., Satoh T., Yamaguchi M., Abe A., Michi K., Ohno K., Matsui Y., Nakamura A., Matsuda C., Tabei Y., Nagumo M., Manabe M., Kamijou R., Osone Y., Mikami S., Shirai T., Ishibashi K., Nagashima H., Kawachi S., Kawase Y., Shinagawa T., Katoh H., Yamamoto T., Okano H., Morita S., Tsunokuma M., Fukutake Y., Minato S., *Oral Ther. Pharmacol.*, **15**, 90–105 (1996).
- 12) Nagahira K., Kato N., Tanaka K., Watanabe K., Ueno K., *Chemotherapy*, **42**, S-1, 38–50 (1994).
- 13) Sasaki J., Morishima T., Takai H., Ikejima K., Shiiki K., Kanno K., Kaneko A., Sakamoto H., Narita Y., Ozeki H., Satoh T., Takada C., Michi K., Tashiro T., Nagumo M., Manabe M., Osone Y., Ishibashi K., Yamamoto H., Kawachi S., Koga I., Yamamoto T., Kanoh Y., Minato S., *Oral Ther. Pharmacol.*, **12**, 17–32 (1993).
- 14) Komatsu Y., Nagata H., Motokawa K., Kameda Y., Nomura K., Higashiyama I., Doi M., Yoshida T., *Chemotherapy*, **41**, S-1, 77–93 (1993).
- 15) Deguchi K., Yokota N., Koguchi M., Suzuki Y., Fukayama S., Ishihara R., Oda S., *Jpn. J. Antibiot.*, **47**, 129–142 (1994).
- 16) Nishino T., Watanabe Y., Otsuki M., *Chemotherapy*, **41**, S-1, 50–76 (1993).
- 17) Nishino T., Tanaka M., Aono Y., Iwai T., Otsuki M., *Chemotherapy*, **40**, S-3, 36–50 (1992).
- 18) Watanabe K., Kato N., Muto Y., Bando K., Ueno K., *Chemotherapy*, **40**, S-3, 57–63 (1992).
- 19) Goto S., Miyazaki Y., Miyazaki S., Tsuji A., Kaneko Y., *Chemotherapy*, **40**, S-2, 16–29 (1992).
- 20) Watanabe K., Muto Y., Bando K., Kato N., Tanaka Y., Ueno K., *Chemotherapy*, **40**, S-2, 30–36 (1992).
- 21) Kaneko A., Shiiki K., Sakamoto H., Satoh T., Michi K., Osone Y., Konnai T., Yamamoto T., Hattori T., Sugimura M., Fujii N., Deguchi K., Sasaki J., *Oral Ther. Pharmacol.*, **9**, 113–122 (1990).
- 22) Iwata S., Yamada K., Kin Y., Yokota T., Kusumoto H., Sato Y., Akita H., Nanri S., Oikawa T., Sunakawa K., Ichihashi Y., *Jpn. J. Antibiot.*, **42**, 1761–1779 (1989).
- 23) Inoue E., Inoue M., Mitsushashi S., *Chemotherapy*, **37**, S-2, 1–15 (1989).
- 24) Kato N., Muto Y., Watanabe K., Ueno K., *Chemotherapy*, **37**, S-2, 65–76 (1989).
- 25) Nishino T., Otsuki M., Matsuda H., Tanino T., *Chemotherapy*, **36**, S-6, 59–79 (1988).
- 26) Goto S., Muto Y., Ogawa M., Kaneko Y., Kuwahara S., *Chemotherapy*, **36**, S-9, 36–58 (1988).
- 27) Kato N., Muto Y., Watanabe K., Ueno K., *Chemotherapy*, **36**, S-9, 59–67 (1988).
- 28) Ono T., Numata K., Inoue M., Mihashi S., *Chemotherapy*, **36**, S-3, 1–34 (1988).
- 29) Kato N., Sawamura H., Sawa K., Watanabe K., Ueno K., *Chemotherapy*, **36**, S-3, 71–81 (1988).
- 30) Tsuboi Y., Inoue M., Mitsushashi S., *Chemotherapy*, **36**, S-4, 1–17 (1988).
- 31) Kato N., Miyauchi M., Sawamura N., Watanabe K., Ueno K., *Chemotherapy*, **36**, S-4, 65–75 (1988).
- 32) Masaki M., Inoue Y., Masumoto H., Masuyama Y., Dohtsu Y., Miyazaki T., Koga H., Suyama N., Hayashi T., Kawano S., Yamaguchi E., Hirota M., Hara K., Hirakata Y., Mochida C., Sugawara K., Usui T., *Chemotherapy*, **36**, S-4, 421–437 (1988).
- 33) Sawa K., Kanno H., Aoki M., Kobayashi T., Watanabe K., Ueno K., *Chemotherapy*, **34**, S-2, 34–43 (1986).
- 34) Saikawa I., Hotta T., Watanabe Y., Hukuoka Y., Yotsuji A., Minami S., Yamashiro Y., Araki H., Ogake N., *Chemotherapy*, **34**, S-2, 66–84 (1986).
- 35) Nishino T., Obana Y., Goto K., Kuniyasu T., Yano T., *Chemotherapy*, **33**, S-6, 75–96 (1985).
- 36) Uemura T., Tawara S., Sakamoto H., Hirose T., Watanabe Y., Mine Y., Goto S., Nishida M., Kuwahara S., *Chemotherapy*, **33**, S-6, 109–122 (1985).
- 37) Shimada K., Adachi K., Tanaka K., Kamijoh H., Sasaki M., Hatakeyama T., Inamatsu T.,

- Urayama K., *Chemotherapy*, **31**, 835–841 (1983).
- 38) Utsuka Y., Shishido H., *J. Med. Pharmaceut. Sci.*, **7**, 333–339 (1982).
- 39) Sawatari K., Mochida C., Iori F., Hayashi A., Nasu M., *Jpn. J. Antibiot.*, **33**, 87–96 (1980).
- 40) Nishino T., Kubota M., *Chemotherapy*, **27**, S-7, 38–58 (1979).
- 41) Shimizu T., Matsuda M., *Kiso to Rinsho*, **11**, 1553–1563 (1977).
- 42) Nakazawa S., Kitanaka H., Otsuki M., Hukui M., *Chemotherapy*, **21**, 1375–1382 (1973).
- 43) Kobayashi M., Takami T., Mitsuda T., Teraguchi K., *Jpn. J. Antibiot.*, **25**, 283–287 (1972).
- 44) Sutherland R., Rolinson G., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **10**, 411–415 (1970).
- 45) “Kokinza Handbook,” ed. by Ohno T., Sekai Hoken Tsushin Co., Ltd., Osaka, 1992, pp. 1–163.
- 46) Hujita H., *Hokkaido Shikaishi Kaishi*, **53**, 283–294 (1998).
- 47) “Antibiotics in Laboratory Medicine,” ed. by Lorian V., Williams and Wilkins, London, 1980, pp. 635–687.
- 48) Chimura T., *Jpn. J. Antibiot.*, **44**, 538–542 (1991).
- 49) Macgowan A. P., Bowker K. E., Holt H. A., Wootton M., Reeves D. S., *J. Antimicrob. Chemother.*, **40**, 503–509 (1997).
- 50) Olsvik B., Hansen B. F., Tenover F. C., Olsen I., *J. Clin. Periodontol.*, **22**, 391–396 (1995).
- 51) “Fundamental and Clinical Investigations on Disc Sensitivity Testing,” ed. by Kanazawa Y., Showa Yakuhin Kako Co., Ltd., Tokyo, 1994, p. 240.