

原 著

Cefpimizole (AC-1370) の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗抗酸菌活性と
マクロファージの活性酸素産生能に及ぼす効果

佐藤 勝昌・斎藤 肇・富岡 治明

島根医科大学微生物・免疫学教室

受付 昭和62年7月6日

IN VITRO AND IN VIVO ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITIES OF CEPIMIZOLE
(AC-1370) AND ITS EFFECT ON OXYGEN METABOLISM OF HOST MACROPHAGES

Katsumasa SATO*, Hajime SAITO and Haruaki TOMIOKA

(Received for publication July 6, 1987)

In vitro and *in vivo* antimycobacterial activities of a cephem antibiotic, cefpimizole (CPIZ), and its effect on the oxygen metabolism of host macrophages were studied and the following results were obtained.

CPIZ was weakly active against tested mycobacteria.

Phorbol myristate acetate (PMA)-triggered chemiluminescence (CL) of peritoneal cells harvested from mice injected intraperitoneally (ip) with 5 mg CPIZ was higher than that of cells from control (untreated and saline-treated) mice and cefoxitin (CFX)- or cefotetan (CTT)-injected mice. PMA-triggered O_2^- producing ability (NBT-reducing ability) of macrophages from mice injected ip with 5 mg CPIZ was also higher than that of control mice. However, macrophages from CFX- or CTT-injected mice showed the same level of O_2^- producing ability to that of control mice.

CPIZ showed a therapeutic effect against experimental murine infection due to *Mycobacterium fortuitum* but not against *M. avium* complex infection.

Key words : Cefpimizole, Various mycobacteria, *M. fortuitum* infection, *M. avium* complex infection, Active oxygen

キーワード : Cefpimizole, 諸種抗酸菌, *M. fortuitum* 感染, *M. avium* complex 感染, 活性酸素

はじめに

“非結核性抗酸菌”による感染症は増加の傾向にあり、それに対する有効な薬剤の探索が鋭意進められているが、本菌群の諸種抗菌剤に対する感受性は一般に低く¹⁾、未

だ的確な治療薬が見出されていないのが現状である。

ところで、cephem系薬剤の“非結核性抗酸菌”に対する抗菌活性についてみると、cefoxitin並びに cefotetanが *Mycobacterium fortuitum* に対してある程度の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性を示すこと

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

が報告されている^{2)~6)}。最近新たに開発された cephem 系薬剤である cefpimizole (AC-1370) は他の同系薬剤におけるよりも *Pseudomonas aeruginosa* に対しては優れている一方、他菌種に対してはやや劣る *in vitro* 抗菌力を有すること、また *in vivo* 抗菌力は *in vitro* 抗菌力から予想される以上に強いものであることが報告されている⁷⁾。

今回、我々は“非結核性抗酸菌症”に対する有効薬剤探索の一環として、上述したような特性を有する cefpimizole の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗抗酸菌作用を検討したので報告する。

材料と方法

1. 菌株

供試菌株 (Table 1 参照) は寒天平板に画線培養し、生じた単孤集落を Dubos Tween[®]-albumin (栄研化学) 液体培地中で培養後、4°C に保存した⁸⁾。そして用に臨み、新鮮な同種培地に移植し、37°C (*M. marinum* 及び *M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C)、3~7 日培養菌を実験に供した。

2. 薬剤

cefpimizole (CPIZ; 味の素), cefoxitin (CFX; 第一製薬), cefotetan (CTT; 山之内製薬) 及び ceftioxime (CZX; 藤沢薬品) を供試した。

3. 薬剤感受性試験

200~0.2 µg/ml に至る 2 倍階段希釈濃度の CPIZ を含有した Dubos 液体培地の 100 µl を、96 穴 tray (Corning Glass Works, N. Y., U. S. A.) の各穴に注ぎ、それらに Dubos 液体培地培養菌を同種培地を用いて約 5×10^4 CFU/ml になるように希釈・調製したものの 100 µl を接種し (最終薬剤濃度は 100~0.1 µg/ml になる)、遅発育抗酸菌では 37°C (*M. marinum* は 33°C)、14 日、また迅速発育抗酸菌では 37°C (*M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C)、7 日培養後に菌の発育の有無を観察し、薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

4. 動物

治療実験には 5 週齢の、また腹腔細胞の採取には 8 週齢の ddY 系雌マウス (静岡実験動物農業協同組合) を供試した。

5. 腹腔細胞

生食水に溶解した各 cephem 系薬剤の 25 mg/ml の 0.2 ml (5 mg) をマウスの腹腔内へ投与し、24 時間後に腹腔細胞を phenol red-free Hanks' balanced salt solution (HBSS, pH 7.2) で採取した。対照として、無処置正常マウス並びに生食水腹腔内投与マウスよりの細胞を用いた。これらのいずれの細胞も同種液で洗浄後、phenol red-free HBSS に浮遊させた。なお、供

試 cephem 系薬剤の腹腔内投与 24 時間後の腹腔細胞数 ($5.4 \sim 8.7 \times 10^6$) は無処置正常マウス (7.3×10^6) におけるとほぼ同じであり、また細胞 population (マクロファージ, 62~71%; 多核白血球, 1%; リンパ球, 28~35%; その他の細胞, 1%) は正常マウス (それぞれ, 68%, 1%, 30% 及び 1%) におけると殆ど変わらなかった。

6. マクロファージ

上述の腹腔細胞を 10% fetal bovine serum (FBS; M. A. Bioproducts, Md., U. S. A.) 加 Eagle's minimal essential medium (MEM; 日水製薬) に 2.5×10^5 /ml になるように浮遊させ、その 1 ml を 16 mm 径の 24 穴 tray (Corning) に注加し、5% CO₂ 環境下で 37°C、2 時間培養した。その後、1% FBS 加 HBSS で洗浄して非付着細胞を除去し、得られた付着細胞をマクロファージ (Mφ) として用いた。

7. Chemiluminescence の測定

100 µM luminol (和光純薬) 含有 phenol red-free HBSS 中に浮遊させた腹腔細胞の 1 ml (1×10^6) を chemiluminescence (CL) 測定用バイアルに注ぎ、37°C、1 分間保温した。その後、phorbol myristate acetate (PMA; Sigma Chemical Co., Mo., U. S. A.) の 10 µl (最終濃度 100 ng/ml) を加え、Lumiscouter (Model ATP-237, 東洋科学) で 37°C、5 分間にわたって CL を測定した。

8. O₂⁻ の測定

Mφ を PMA (100 ng/ml) の添加あるいは非添加の 0.1% nitroblue tetrazolium (NBT; 和光純薬) 加 10% FBS-MEM 中で 5% CO₂ 環境下で 37°C、30 分培養後、10% ホルマリンで固定した標本について約 130 個の Mφ を鏡検し、NBT 還元細胞の比率をもって O₂⁻ 産生能を表した⁹⁾。

9. 実験的 *M. fortuitum* 並びに *M. avium* complex 感染マウスに対する CPIZ の治療効果

CPIZ に対する MIC が $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の *M. fortuitum* 18367 株 (2.6×10^6) あるいはその $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の *M. avium* complex 31 F 093 株 (8.8×10^6) をマウスの尾静脈内に接種した。*M. fortuitum* 感染ではその 1 あるいは 3 日後より 1 日 1 回、週 6 回、2 並びに 4 週間にわたって生食水に溶解した CPIZ の 0.5、1 あるいは 2 mg を、また *M. avium* complex では感染 3 日後より 1 日 1 回、週 6 回、4 週間にわたって CPIZ の 0.1、1、2 あるいは 3 mg (各 0.1 ml) をマウス背部皮下へ注射した。対照マウスには生食水を薬剤投与群と同様なプロトコルで与えた。感染後、*M. fortuitum* 感染マウスでは毎日 spinning disease の発現の有無を観察し、*M. avium* complex 感染マウスとともに感染一定期日後に屠殺、剖検して、内臓の肉眼的病変の有無を観察、

更に *M. fortuitum* では腎の、また *M. avium* complex では肺と脾の還元生菌単位を計測した⁵⁾。

結 果

1. CPIZの諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性

Table 1 に示すように、CPIZの病原性抗酸菌に対する抗菌作用は弱く、それらに対するMIC₉₀はいずれも>100 µg/mlであり、またMIC₅₀についても、*M. avium* complex (50 µg/ml)を除いてはすべて>100 µg/mlであった。しかし、MICが比較的低い菌株もみられ、*M. scrofulaceum* (19株)にはMICが1.6 µg/mlのもの2株、3.13並びに6.25 µg/mlのもの各1株が、また *M. avium* complex (56株)ではその3.13 µg/mlのもの3株、6.25 µg/mlのもの1株がみられた。別途、本剤の *in vitro* 抗菌活性を遅発育抗酸菌では7H10寒天平板を、また迅速発育抗酸菌では2%グリセリン加 Müller-Hinton 寒天平板を用いて検討したところ、その供試いずれの菌株に対するMICも>100 µg/mlであった (Table 略)。

2. 諸種 cephem 系薬剤投与マウスの腹腔細胞の CL

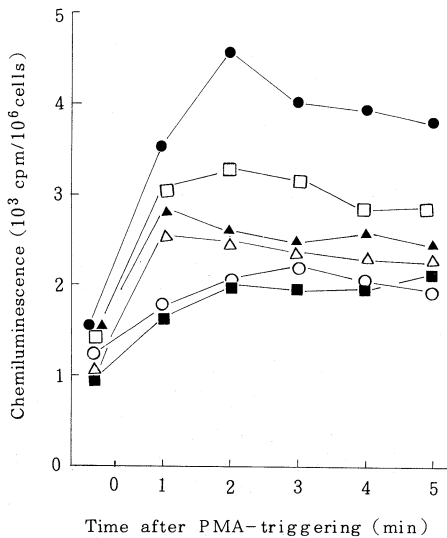


Fig. PMA-triggered chemiluminescence of peritoneal cells obtained from various cephalosporin-injected mice. The peritoneal cells suspended in phenol red-free HBSS containing 100 µM luminol in a vial were incubated for 1 min at 37°C. Then PMA (100 ng/ml) was added, the vials were loaded in Lumicounter and the chemiluminescence was assayed for 5 min at 37°C. Symbols: ○; none, ■; saline, ●; cefpimazole, △; cefoxitin, ▲; cefotetan, □; ceftizoxime

産生能

Fig. に示すように、いずれの cephem 系薬剤投与マウスよりの腹腔細胞の PMA 刺激 CL も正常無処置マウス並びに生食水腹腔内投与マウスにおけるよりも高く、その程度は CPIZ>CZX>CTT = CFX であった。

3. 諸種 cephem 系薬剤投与マウスの腹腔 Mφ の O₂⁻ 産生能

諸種 cephem 系薬剤投与マウスよりの腹腔 Mφ の PMA 刺激 O₂⁻ 産生能は Table 2 に示すように、供試薬剤中で CPIZ 投与マウスよりの Mφ においてのみ無処置並びに生食水投与対照マウスにおけるよりも有意に高い O₂⁻ の産生がみられた。

4. CPIZの実験的抗酸菌感染マウスに対する治療効果

1) 実験的 *M. fortuitum* 感染 (Table 3 参照)

感染7及び14日目における spinning disease の発現頻度は、感染翌日より投薬を開始した場合には、その期間が2及び4週間のいずれにおいても薬剤投与量を問わず対照マウスとの間に有意差はみられなかったが、感染3日後より投薬を開始した場合には感染7日後では薬剤投与群において、対照群におけるよりも若干その低下傾向がみられた。腎の膿瘍様病変の発現頻度並びにそれよりの還元生菌単位は、薬剤投与開始が感染1日後と3日後とを問わず、2週間にわたり CPIZ を投与した場合には、4週間にわたって投与した場合には、1並びに2 mg 投与群において0.5 mg 投薬群並びに対照群におけるよりも低かった。

2) 実験的 *M. avium* complex 感染 (Table 4 参照)

感染3日後より CPIZ を4週間にわたって投与した場合の肺並びに脾からの還元生菌単位は、ともに対照群におけると有意差はなかった。なお、いずれの動物群においても感染4週後の内臓に肉眼的病変のみられたものはなかった。

考 察

細菌感染に対する宿主の抵抗性の発現において好中球並びに Mφ の貪食・殺菌能が重要な役割を担っていることは周知のところである。ヒトにおける“非結核性抗酸菌”症は土壌や水などの自然環境由来の抗酸菌が感染し、局所的あるいは全身的抵抗性の減弱によって日和見的に発症するものと考えられている。従って、本症に対して未だ的確な治療剤が見出されていない今日、その宿主における effector 細胞である Mφ の機能を賦活するような抗菌剤を用いることによって治療効果が期待できるかもしれない。

最近開発された広域性 cephem 系薬剤の CPIZ はその *in vitro* 抗菌力から期待される以上に強い *in vivo*

Table 1. *In vitro* Antimycobacterial Activity of Cefpimizole^{a)}

Organisms	No. of strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50% ^{b)}	90% ^{c)}
<i>M. tuberculosis</i>	25	>100	>100	>100
<i>M. kansasii</i>	19	>100	>100	>100
<i>M. marinum</i>	10	>100	>100	>100
<i>M. scrofulaceum</i>	19	1.6—>100	>100	>100
<i>M. avium</i> complex	56	3.13—>100	50	>100
<i>M. fortuitum</i>	20	>100	>100	>100
<i>M. chelonae</i> (abscessus)	20	50—>100	>100	>100
<i>M. chelonae</i> (chelonae)	20	\geq 100	>100	>100

a) The 100 μl of various mycobacteria suspended in Dubos Tween-albumin medium were inoculated in each well of 96-well tray with 100 μl of Dubos Tween-albumin medium containing twofold serially diluted cefpimizole. MIC was read after 7 or 14-day incubation at 37 C (or 33 C).

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

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

抗菌力を示すことが報告されている⁷⁾。従来の cephem 系薬剤にもみとめられているこのような *in vivo* 効果は薬剤の血中半減期が長いこと、薬剤が作用することによって菌体は抗体や補体による殺しをより強く受けるようになること、さらに薬剤・抗体・補体の共同作用によって好中球や M ϕ の貪食・殺菌能が高まること、などに起因することが報告されている¹⁰⁾。他方、CPIZ は M ϕ の貪食・殺菌能を直接的に賦活し、その M ϕ の遊離した可溶性因子によって間接的に好中球機能も亢進されるという特徴をもち、従来の cephem 系薬剤とは趣を異

にする薬剤である¹¹⁾¹²⁾。

CL は O₂⁻ や ¹O₂ あるいは・OH などの活性酸素に由来すると考えられており¹³⁾¹⁴⁾、これらの活性酸素は殺菌活性を有することが知られている。今回、我々は CPIZ の上述の特性に関連して本剤投与マウスの腹腔細胞の PMA triggering による CL 並びに M ϕ の PMA triggering による O₂⁻ 産生能を検討したところ、CL 並びに O₂⁻ 産生能ともに亢進がみられた。このことからして、抗酸菌感染症に本剤を投与した場合、宿主の effector 細胞である M ϕ の活性酸素産生能を賦活し、その結果として殺菌能が亢進するであろうことが示唆されたが、事実、CPIZ 投与マウスの M ϕ の緑膿菌に対する殺菌活性の亢進が報告されている¹¹⁾。他方、CPIZ は好中球の O₂⁻ 産生能も亢進させることが明らかにされている¹⁵⁾ ので、O₂⁻ あるいはその反応産物である ¹O₂、・OH も増加するであろうことから、上述の CL の増大は M ϕ と好中球に由来するものであろうことが考えられる。

桜井¹⁶⁾ は Dubos 液体培地を用いて cephem 系薬剤 (計 13 種) の *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. avium* complex 及び *M. fortuitum* complex に対する *in vitro* 抗菌活性を検討しており、我々の実験と方法が異なるので直ちに両者を比較することはできないが、一般的にいついずれの薬剤も CPIZ よりも強い抗菌力を有するもののように思われる。先に我々⁴⁾ が Kirchner 寒天平板を用いた cephem 系薬剤 (計 15 種) の *M. fortuitum* complex (90 株) に対する *in vitro* 抗菌活性は今回 Dubos 培地を用いて検討した CPIZ の抗菌力とほぼ同程度か、あるいは若干強いものであった。これらの成績を勘案すると、CPIZ の抗酸菌に対する *in*

Table 2. O₂⁻ producing Ability of Peritoneal Macrophages Obtained from Various Cephem-injected Mice^{a)}

Agents	NBT-reducing cells (%)	
	- PMA (100 ng/ml)	+
None	4.3 \pm 1.9	37.1 \pm 1.3
Saline	4.5 \pm 1.1	43.3 \pm 8.8
Cefpimizole	6.4 \pm 1.5	78.3 \pm 2.6 ^{b)c)}
Cefoxitin	5.1 \pm 0.3	40.5 \pm 2.6
Cefotetan	5.4 \pm 1.1	53.1 \pm 8.7
Ceftizoxime	4.8 \pm 0.7	50.7 \pm 7.7

a) The macrophages were overlaid with 10% FBS-MEM containing 0.1% NBT with or without the addition of 100 ng/ml of PMA at 37°C for 30 min. After incubation, the macrophages were fixed with 10% formaldehyde and the percentage of NBT-reducing cells was counted. Values are expressed as mean \pm SE.

b) Significantly different from None at $P < 0.01$.

c) Significantly different from Saline at $P < 0.05$.

Table 3. Effects of Cefpimizole against *M. fortuitum*-infected Mice^{a)}

Days starting regimen post infection	Weeks after administration of cefpimizole	Drug dose (mg/mouse)	Spinning disease (%)		Renal lesions (%)	Log CFU/kidneys	
			After infection (d)				
			7	14			
1	0	0	—	—	0	5.50 ± 0.08	
		2	0	50	100	100	5.20 ± 0.20
			0.5	70	100	100	5.30 ± 0.13
	4	1.0	50	100	100	5.32 ± 0.13	
		2.0	50	100	100	4.88 ± 0.33	
		0	80	100	100	4.89 ± 0.25	
		0.5	80	100	100	4.12 ± 0.52	
		1.0	50	100	60	3.28 ± 0.48 ^{b)}	
		2.0	80	100	40 ^{b)}	2.44 ± 0.45 ^{b)}	
3	0	0	—	—	0	5.70 ± 0.10	
		2	0	80	100	100	5.24 ± 0.10
			0.5	70	100	100	5.17 ± 0.11
	4	1.0	40	100	100	5.13 ± 0.19	
		2.0	50	100	100	4.98 ± 0.18	
		0	80	100	100	4.76 ± 0.19	
		0.5	60	100	90	4.84 ± 0.19	
		1.0	70	100	80	3.48 ± 0.33 ^{b)}	
		2.0	40	100	70	3.40 ± 0.31 ^{b)}	

a) Ten mice in each group were infected intravenously with 2.6×10^6 *M. fortuitum* 18367, and given cefpimizole subcutaneously once daily, 6 times a week, from day-1 or 3 after infection. Values are expressed as mean ± SE.

b) Significantly different from controls at $P < 0.01$.

in vitro 抗菌力は従来の cephem 系薬剤よりもすぐれたものとは言えないように思える。

CPIZ の実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに対する治療効果についてみると、感染翌日あるいは3日後よりその1あるいは2 mg の4週間にわたる投与は腎の膿瘍様病変発現の抑制と感染菌数の有意な減少をもたらした。これは CPIZ の *M. fortuitum* に対する *in vitro* 抗菌力 (MIC > 100 µg/ml) から考えられるより以上の *in vivo* 抗菌活性であり、これは本剤の腎内移行が良いこと¹⁷⁾に加えるに、Mφ 賦活作用によって感染菌の殺しがより亢進されたことによるものと思われる。CPIZ はグラム陰性菌に対して補体の存在下でより強い殺菌効果を示すことが報告されている¹⁸⁾が、*M. chelonae* subsp. *abscessus* についての CPIZ と補体の *in vitro* 共同作用は他のグラム陽性菌の例にもれずみられなかった(データ略)。他方、実験的 *M. avium* complex 感染マウスに対する CPIZ の治療効果はまったく見られなかった。本菌によるヒトの感染症が難治性であることは周知のところであるが、日和見的に起こる本症の治療には抗菌剤と免疫賦活剤との併用、あるいは effector 細胞を直接より強く賦活するような新抗菌剤の開発の検

討もまた必要ではなかろうかと思われる。

まとめ

Cephem 系薬剤である cefpimizole (CPIZ; AC-1370) の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗抗菌活性並びにその投与マウスの腹腔細胞並びにマクロファージ (Mφ) の活性酸素産生能を検討し、以下の知見を得た。

1) 諸種の病原性抗菌剤に対する *in vitro* 抗菌活性は、Dobos Tween-albumin 液体培地を用いて検討したところではいずれも弱いものであった。

2) CPIZ (5 mg) の腹腔内投与マウスの腹腔細胞の PMA 刺激による Chemiluminescence は cefoxitin, cefotetan 及び ceftizoxime におけるよりも高かった。また、CPIZ 投与マウスの腹腔 Mφ では PMA 刺激による O_2^- 産生能の有意な増加がみられたが、他の cephem 系薬剤にあってはみられなかった。

3) 実験的 *M. fortuitum* 感染マウスに CPIZ を1日1回、週6回、4週間にわたって皮下投与した場合には若干の治療効果がみられたが、*M. avium* complex 感染マウスでは無効であった。

Table 4. Effects of Cefpimizole against *M. avium* Complex-infected Mice^{a)}

Weeks after administration of cefpimizole	Drug dose (mg/mouse)	Log CFU/organ	
		Lungs	Spleen
0	0	4.17 ± 0.20	5.92 ± 0.09
4	0	3.54 ± 0.16	6.75 ± 0.15
	0.1	3.41 ± 0.20	6.55 ± 0.13
	1.0	3.36 ± 0.13	6.53 ± 0.06
	2.0	3.36 ± 0.13	6.40 ± 0.05
	3.0	3.59 ± 0.26	6.82 ± 0.18

a) Five mice in each group were infected intravenously with 8.8×10^6 *M. avium* complex 31F093, and given cefpimizole subcutaneously once daily, 6 times a week, from day-3 after infection. Values are expressed as mean ± SE.

謝 辞

供試薬剤を分与して頂いた味の素、第一製薬、山之内製薬及び藤沢薬品に深謝します。

文 献

- 1) Wolinsky, E. : Nontuberculous mycobacteria and associated disease, *Am Rev Resir Dis*, 119 : 107, 1979.
- 2) Cynamon, M. H. et al. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* to cefoxitin, *Antimicrob Agents Chemother*, 19 : 205, 1981.
- 3) Swenson, J. M. et al. : Rapidly growing mycobacteria : testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution, *Antimicrob Agents Chemother*, 22 : 186, 1982.
- 4) Saito, H. et al. : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* complex to cephem antibiotics, *Hiroshima J Med Sci*, 34 : 257, 1985.
- 5) Saito, H. et al. : Activities of cefoxitin and cefotetan against *Mycobacterium fortuitum* infections in mice, *Antimicrob Agents Chemother*, 26 : 270, 1984.
- 6) 佐藤勝昌他 : *Mycobacterium fortuitum* complex に対する cefoxitin 単独並びに抗結核剤との併用効果, *結核*, 62 : 383, 1987.
- 7) 佐々木幸夫他 : AC-1370 の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価, *Chemotherapy*, 32 (S-9) : 74, 1984.
- 8) 斎藤 肇他 : 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, 1987.
- 9) Krueger, C. G., et al. : *In vitro* quantitation of cell-mediated immunity in guinea-pigs by macrophages reduction of nitro-blue tetrazolium, *Clin Exp Immunol*, 23 : 517, 1976.
- 10) 横田 健他 : T-1982 と血清, 補体および白血球の協力的殺菌作用, *Chemotherapy*, 30 (S-3) : 20, 1982.
- 11) Ohnishi, H. et al. : Effects of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions, *Antimicrob Agents Chemother*, 23 : 874, 1983.
- 12) Ohnishi, H. et al. : Mechanism of action of AC-1370 on phagocyte functions, *Antimicrob Agents Chemother*, 25 : 88, 1984.
- 13) Cheson, B. D. et al. : The origin of the chemiluminescence of phagocytosing granulocytes, *J Clin Invest*, 58 : 789, 1976.
- 14) Miles, P. R. et al. : Reactive forms of oxygen and chemiluminescence in phagocytizing rabbit alveolar macrophages, *Am J Physiol*, 253, C103, 1978.
- 15) 前田真一他 : 白血球機能に及ぼす抗生剤の影響, *感染学誌*, 57 : 890, 1983.
- 16) 桜井信男他 : 非定型抗酸菌に対する主として cephem 系抗生物質の試験管内制菌効果について, *結核*, 58 :

- 355, 1983.
- 17) 村田定三他：AC-1370の各種動物における体内動態について, *Chemotherapy*, 32 (S-9) : 137, 1984.
- 18) 横田 健他：AC-1370の β -lactamase安定性, ペニシリン結合蛋白親和性とその生体内効果, *Chemotherapy*, 32 (S-9) : 14, 1984.