

7432-S の試験管内抗菌力, ペニシリン結合蛋白に対する親和性, および血清補体とマウス培養マクロファージとの協力的殺菌作用

横田 健・鈴木映子・新井京子
順天堂大学医学部細菌学教室*

原体吸収で高い血中濃度の得られる 7432-S の *Staphylococcus aureus*, coagulase(-) staphylococci(CNS), β -streptococci, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* CS 2 (R⁺), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, ampicillin (ABPC) 耐性 *Haemophilus influenzae* 及び *Bacteroides fragilis* の 21~51 臨床分離株に対する MIC₇₀ はそれぞれ >100, >100, 12.5, 6.25, >100, >100, 0.2, 0.2, 0.05, 0.025, 0.025, 0.78, 0.013, 1.56, 0.2, 3.13, 1.56, >100, >100, 0.1 及び 100 μ g/ml であった。

7432-S は *S. aureus* の PBP 2 及び 3 にほとんど結合しないが, *E. coli* PBP 3 及び IBs に対する親和性は CCL より強く, *P. vulgaris* の PBP では PBP 3 に対する親和性が CCL より著明に(1-b)高かった。

7432-S の血清補体との協力的殺菌作用は CCL より強いが中等度であり, マウス培養 M ϕ との協力的食菌殺菌作用は $\frac{1}{2}$ MIC まで明らかに認められた。

7432-S は *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, *B. fragilis* 等を除くグラム陰性菌感染症に, その臨床効果が期待される。

Key words : 7432-S, MIC, PBP, 補体, マクロファージ

7432-S は塩野義製薬株式会社が開発した原体吸収の経口用セフェムである。7 位に 2-aminothiazole と carboxy-2-butenoylamino 側鎖を持つ。ヒトに 200 mg 投与すると, 2 時間後に 9 μ g/ml の最高血中濃度が得られ, その半減期は 1.5 時間前後という。本報告は 7432-S の各種細菌臨床分離株に対する試験管内抗菌力を, 他の内服用 β -lactam 剤と比較するとともに, *Staphylococcus aureus* や *Escherichia coli* 等の作用点ペニシリン結合蛋白に対する親和性を cefaclor (CCL) を対照薬として検討した。又 7432-S と血清補体及びマウス培養マクロファージ(M ϕ)との協力的殺菌作用の強弱を調べ, 生体内効果を考えるうえの一助としようとした。

I. 材料と方法

1. 薬剤

7432-S は塩野義製薬から供与された。対照薬として, cefixime (CFIX : FK027 : 藤沢薬品), cefpodoxime

proxetil (CS-807 : 三共), cefaclor (CCL : 塩野義製薬), augmentin® (CVA/AMPC : ビーチャム薬品), unacin® (SBTPC : 台糖ファイザー) 及び ampicillin (ABPC : 万有製薬) を使用した。

2. 被検菌株

S. aureus 50 臨床分離株, coagulase(-)staphylococci(CNS)45 株, β -staphylococci 22 株, *Streptococcus pneumoniae* 21 株, *Enterococcus faecalis* 36 株, *Enterococcus faecium* 43 株, ABPC 耐性 plasmid 保有 *Escherichia coli* CS 2, 51 亜株, *E. coli* 44 株, *Klebsiella pneumoniae* 49 株, *Proteus mirabilis* 50 株, *Proteus vulgaris* 42 株, *Morganella morganii* 51 株, *Providencia rettgeri* 25 株, *Citrobacter freundii* 48 株, *Serratia marcescens* 50 株, *Enterobacter cloacae* 43 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株, *Pseudomonas cepacia* 40 株, *Xanthomonas maltophilia* 50 株, ABPC 耐性 *Haemophilus influenzae* 24 株, 及び *Bacteroides fragilis* 50 株を使用した。

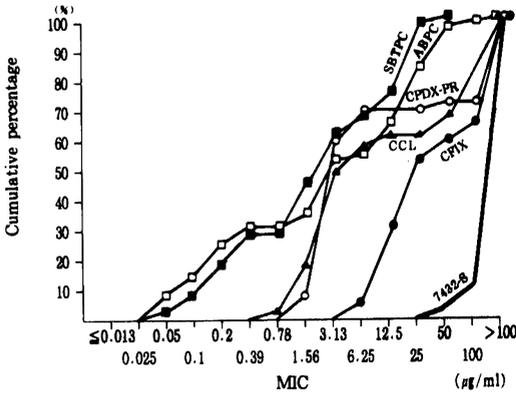


Fig. 1. Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

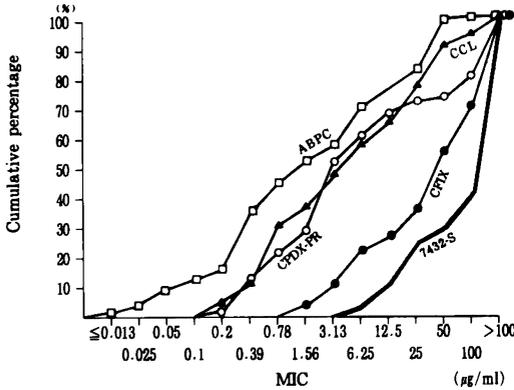


Fig. 2. Cumulative sensitivities of 45 clinical isolates of coagulase (-) staphylococci to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

3. 最小発育阻止濃度(MIC)測定法

治療標準法¹⁾に従い、 10^6 cfu/ml 菌浮遊液をマイクロプランター(佐久間製作所)を用い寒天培地表面に spot 接種する方法で行なった。すなわち、特殊な菌以外は L-broth²⁾で 37°C 一夜振盪培養し、グラム陽性菌は滅菌生理食塩水で 100 倍に、グラム陰性菌は 1,000 倍に希釈し、その 1 spot を倍々希釈濃度系列の各薬剤を含む Mueller-Hinton agar(DIFCO)上に接種して 37°C 一夜培養後、菌発育の有無から MIC を決定した。ただし、*S. pyogenes* は前培養に HI-broth を、MIC 測定には薬剤含有血液寒天を使用した。*S. pneumoniae* は一夜血液平板上に培養した菌をかき取り、 10^6 cfu/ml の菌液を HI-broth を使って調整し、MIC 測定には薬

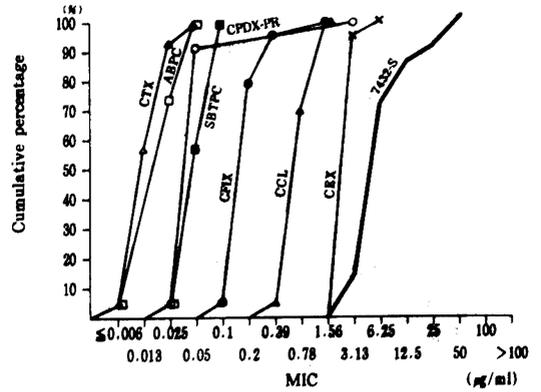


Fig. 3. Cumulative sensitivities of 22 clinical isolates of β -streptococci to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

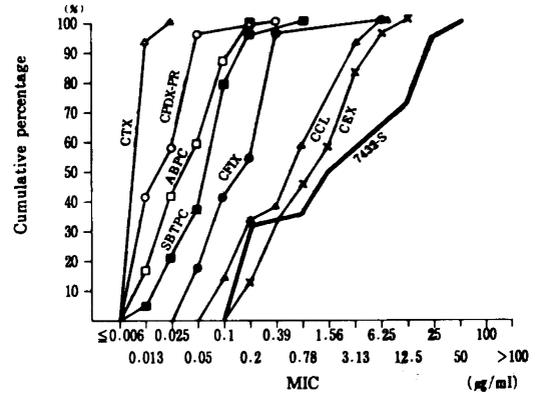


Fig. 4. Cumulative sensitivities of 21 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* to 7432-S and other oral β -lactams (10 cells/ml).

剤含有血液平板を使った。*H. influenzae* は HI-broth に Fildes extract(OXOID)を 5%添加したもので前培養し、MIC 測定は Fildes extract 加 HI agar に薬剤を添加して行なった。嫌気性菌 *B. fragilis* は前培養に GAM broth を、MIC 測定に GAM 寒天を使用し、ガスバック法で 37°C 24 時間培養した。

4. ペニシリン結合蛋白に対する結合親和性の検討法 SPRATT の方法³⁾を改良した手技⁴⁾で行なった。すなわち *E. coli* NIHJ JC-2, *P. vulgaris* 33, 及び *S. aureus* 209P の対数増殖後期の菌細胞を集め、洗浄後 8 ml の 10 mM MgCl₂ 加 50 mM Phosphate buffer (pH 7.0) に浮遊し、BRONSON SONIFIER で効率 20% 20 Kc 出力 150 W で、グラム陰性菌は 2 分 3 回、グ

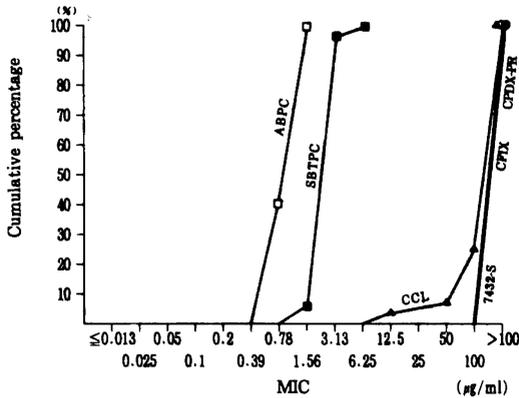


Fig. 5. Cumulative sensitivities of 36 clinical isolates of *Enterococcus faecalis* to 7432-S and other oral β -lactams (10^6 cells/ml).

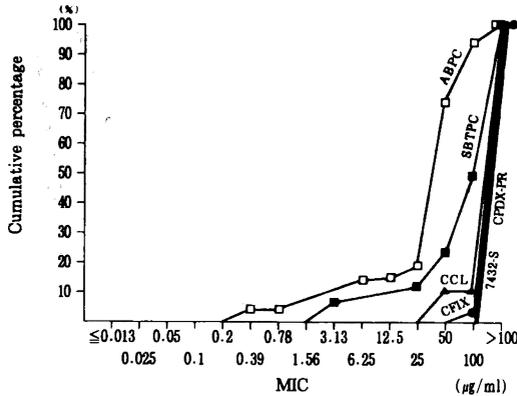


Fig. 6. Cumulative sensitivities of 43 clinical isolates of *Enterococcus faecium* to 7432-S and other oral β -lactams (10^6 cells/ml).

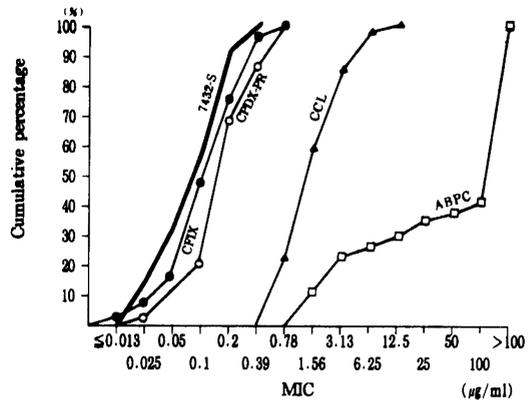


Fig. 7. Cumulative sensitivities of 44 clinical isolates of *Escherichia coli* to 7432-S and other oral β -lactams (10^6 cells/ml).

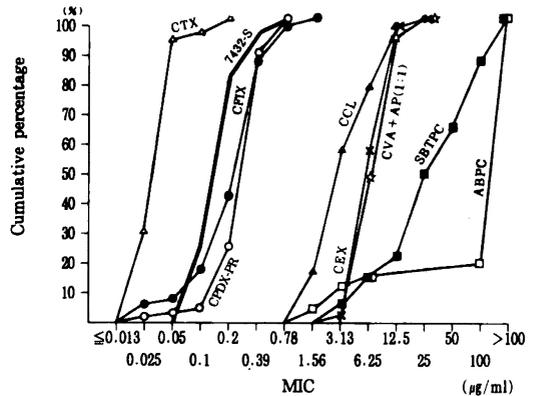


Fig. 8. Cumulative sensitivities of 51 subclones of *Escherichia coli* carrying various *R (bla)* plasmids to 7432-S and other oral β -lactams (10^6 cells/ml).

ラム陽性菌は2分10回の処理で菌細胞を破砕した。3,000×g 10分間の冷却遠心で未破砕菌細胞を除き、その上清を10,000×g 30分超遠心して膜画分を集めた。同buffer 10 mlで膜画分洗浄後、少量のbuffer中に蛋白量10~15 mg/mlになるように再浮遊した。マイクロチューブ中に30 μl の膜画分浮遊液と最終濃度0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の非放射性7432-S又はCCLを加え、30°C 10分間反応させた後、3 μl の ^{14}C -PCG (0.15 $\mu\text{Ci/ml}$: AMERSHAM)を添加しさらに30°C 10分間反応させた。Salkocylで膜画分を溶かし不溶画分を10,000×g 60分遠心で除き、その全量を10% acrylamide, 0.06% bis-acrylamide平板gel上で120V定電圧で電気泳動した。ただし、*S. aureus*のPBPには、8%

acrylamide, 0.06% bis-acrylamide平板gelを使用した。平板gel中の蛋白を50% methanol-7%酢酸で固定し、増感剤2,5-diphenyloxazole(PPO)をしみこませ、gelを乾燥してKODAK X-Omatフィルムに密着して-80°C 20日間感光させた。

5. 血清補体との協力的殺菌作用の検討法

4本の10 mlのL-brothを含む試験管に*E. coli* NIHJ JC-2を約 1×10^6 cfu/ml接種し、1本目は対照、2本目にはこの菌の増殖に影響しない最高量のモルト補体0.75 units/mlと20%ヒト非動化血清を加える。3本目は5時間後の生菌数が接種時の10%内外となる薬剤を添加した。4本目は補体、ヒト血清及びID₅₀の薬剤を加えた。37°Cで振盪培養を続けながら、

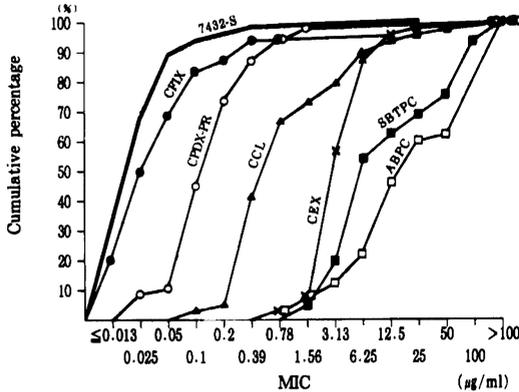


Fig. 9. Cumulative sensitivities of 49 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* to 7432-S and other oral β -lactams (10^4 cells/ml).

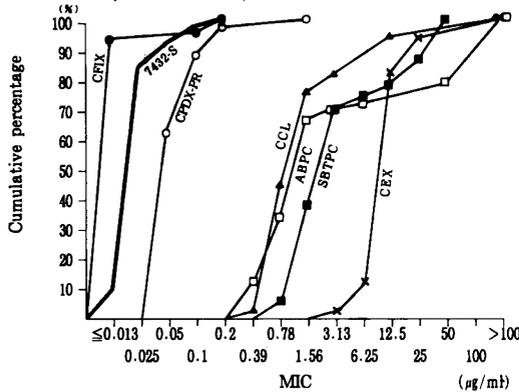


Fig. 10. Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *Proteus mirabilis* to 7432-S and other oral β -lactams (10^4 cells/ml).

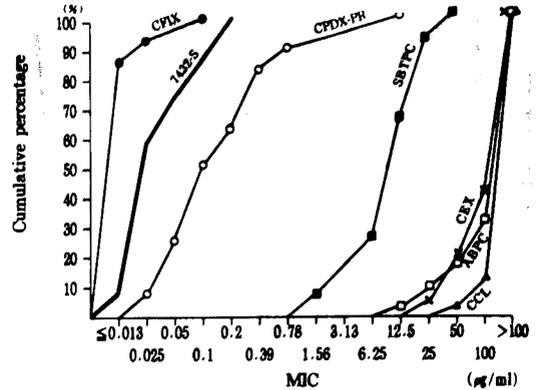


Fig. 11. Cumulative sensitivities of 42 clinical isolates of *Proteus vulgaris* to 7432-S and other oral β -lactams (10^4 cells/ml).

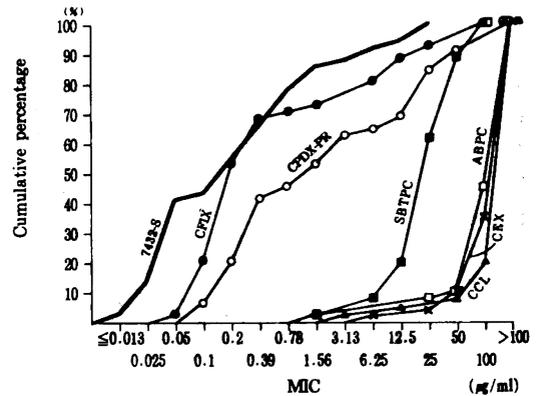


Fig. 12. Cumulative sensitivities of 51 clinical isolates of *Morganella morganii* to 7432-S and other oral β -lactams (10^4 cells/ml).

1.5, 3, 5及び24時間目にそれぞれの一部を取り、平板法で生菌数計算を行ない、補体及び薬剤の影響を検討した。

6. マウス培養マクロファージ(M ϕ)と7432-Sの協力的殺菌作用の検討法

著者らの方法⁵⁾に従って行なった。すなわちICR雄5週令マウスの腹腔を8 mlの10% fetal calf serum加F12培地(日水製薬)で洗ってM ϕ を採取し、遠心洗浄後同培地5 ml中に 10^6 /mlになるように浮遊した。その0.1 ml(約 10^4 cells)をカバースリップを沈めたFALCON 24穴 multidishの各wellに分注し5% CO₂存在下で30分静置後、同培地を1 mlずつ追加して一夜培養した。翌日培地を除き、20% L-CM⁶⁾加同培地1 mlと交換した。37°C 2時間培養後、一夜L-

broth中に培養した*E. coli* NIHJ JC-2をM ϕ の50倍量(5×10^5 cfu)接種した。一部の区画には1~1/16 MICの7432-Sを添加した。これをCO₂存在下で5時間培養し、カバースリップを取り出し、Saline Gで洗浄後methanolで固定し、Giemsa染色して顕像を調べた。

II. 成績

1. 7432-Sの各種細菌臨床分離株に対する試験管内抗菌力

7432-Sの抗ブドウ球菌作用はFig. 1に示すとおり弱く、大部分の株が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の自然耐性を示す。CNSに対しても本剤の抗菌力は弱く、そのMIC₉₀はFig. 2のとおり100 $\mu\text{g/ml}$ をこえる。 β -streptococci

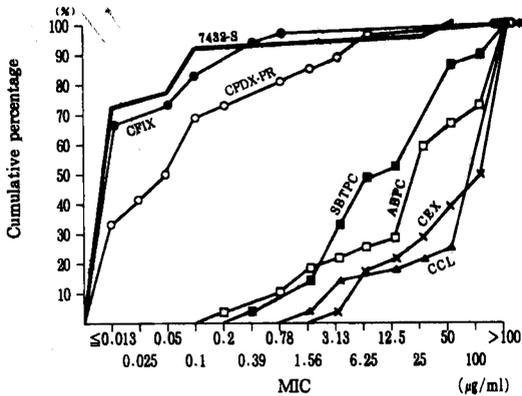


Fig. 13. Cumulative sensitivities of 25 clinical isolates of *Providencia rettgeri* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

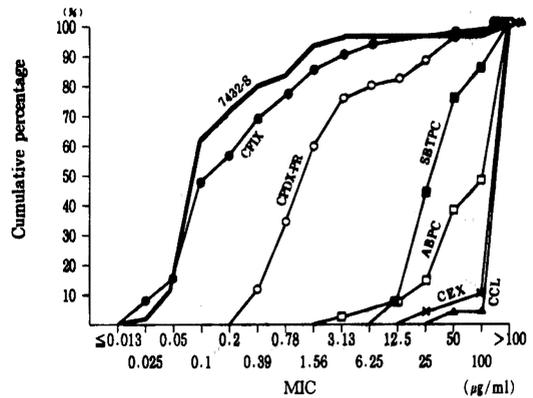


Fig. 15. Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *Serratia marcescens* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

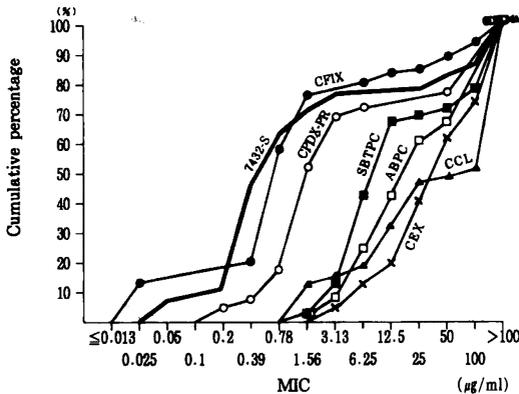


Fig. 14. Cumulative sensitivities of 48 clinical isolates of *Citrobacter freundii* to 7432-S and other oral β -lactams (10^6 cells/ml).

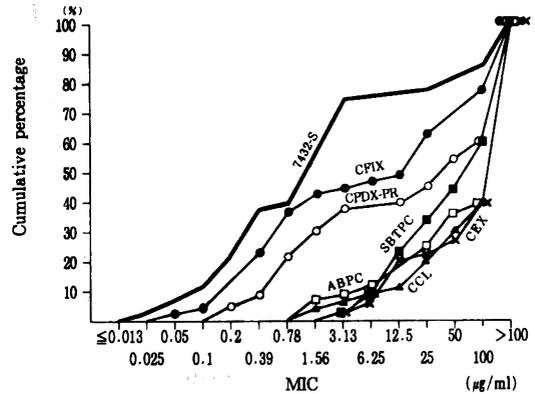


Fig. 16. Cumulative sensitivities of 43 clinical isolates of *Enterobacter cloacae* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

22 株に対する MIC₇₀は、Fig. 3 のとおり 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と高い。 *S. pneumoniae* に対しても 7432-S の MIC₇₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 程度である (Fig. 4)。 *E. faecalis* 36 株、及び *E. faecium* 43 株に対して 7432-S は Fig. 5 及び 6 のとおりほとんど抗菌力を示さない。

臨床分離 *E. coli* 44 株に対して 7432-S の MIC₇₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、Fig. 7 のとおり CFIX 及び CPDX-PR と同程度で CCL よりかなり強い。 R(*bla*) plasmid を保有する *E. coli* CS 2, 51 垂株に対して、Fig. 8 のとおりその MIC₇₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。 *K. pneumoniae* 49 株には被検薬剤中最も強い抗菌力を示し、その MIC₇₀ は Fig. 9 のとおり 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。 *P. mirabilis* 50 株及び *P. vulgaris* 42 株に

対する 7432-S の MIC₇₀ は、それぞれ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり CFIX には劣るものの CPDX-PR 等よりは強かった (Fig. 10 及び 11)。 *M. morgani* に対しても 7432-S の抗菌力は強く、Fig. 12 のとおりその MIC₇₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で他の内服用 β -lactam 剤よりも優れていた。 *P. rettgeri* 25 株に対する 7432-S の抗菌力は Fig. 13 のとおり CFIX と並んで最も強く、その MIC₇₀ は 0.013 $\mu\text{g/ml}$ であった。 *C. freundii* 48 株には Fig. 14 のとおり他剤同様 20% 程度の高度耐性株が見られるが、7432-S の MIC₇₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と良好であった。 *S. marcescens* 50 株には耐性株も少なく Fig. 15 のとおり、その MIC₇₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で CFIX と並んで強い抗菌力を示した。 *E. cloacae*

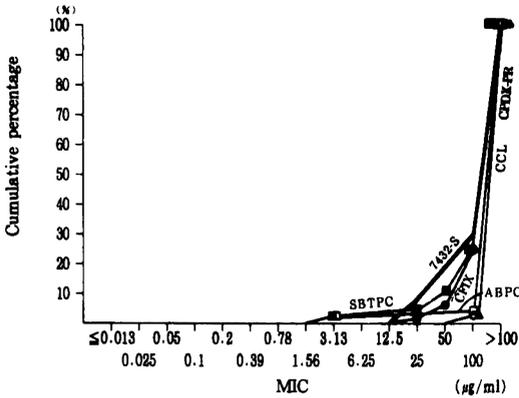


Fig. 17. Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *Xanthomonas maltophilia* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cell/ml).

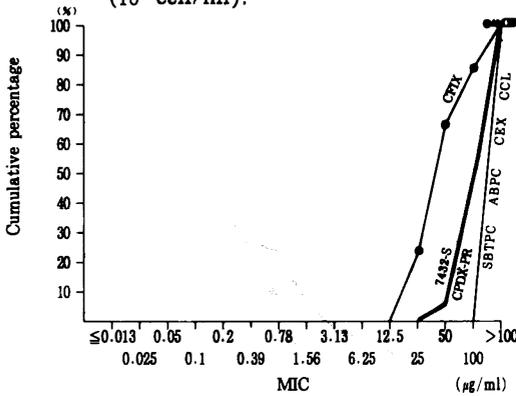


Fig. 18. Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

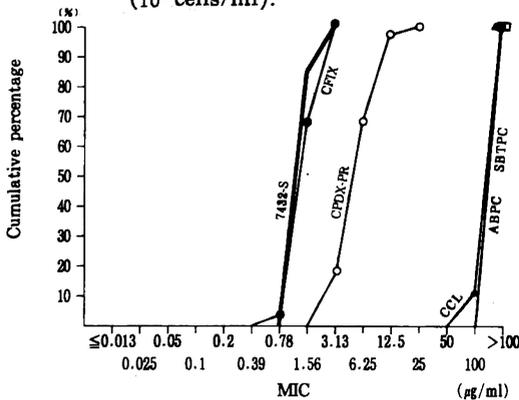


Fig. 19. Cumulative sensitivities of 40 clinical isolates of *Pseudomonas cepacia* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

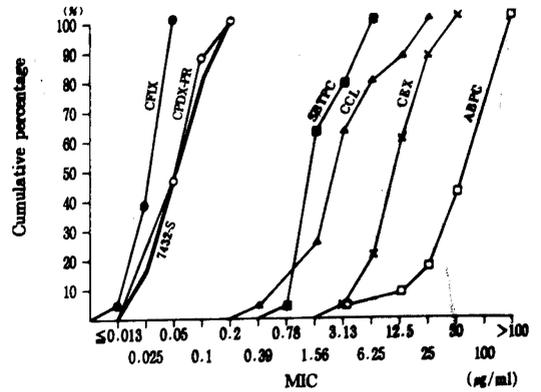


Fig. 20. Cumulative sensitivities of 24 clinical isolates of ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

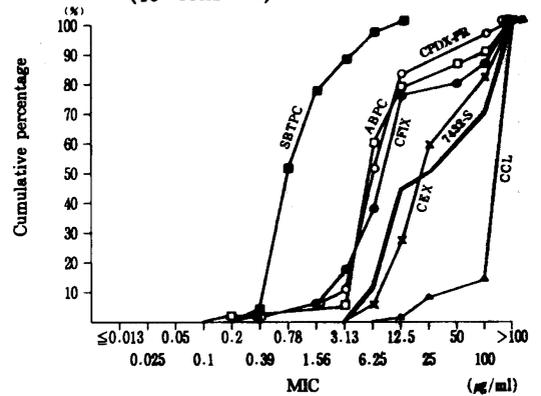


Fig. 21. Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *Bacteroides fragilis* to 7432-S and other oral β -lactams (10^8 cells/ml).

43 株では 20~30% の高度耐性株は見られるものの、Fig. 16 のごとく 7432-S の MIC_{70} は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で CFX や CPDX-PR よりかなり優れていた。

X. maltophilia 50 株及び *P. aeruginosa* 50 株には他の内服用 β -lactam 同様 Fig. 17 及び 18 のごとく、7432-S もほとんど抗菌力を持たない。*P. cepacia* 40 株には 7432-S は Fig. 19 のごとく CFX 同様の強い抗菌力を示し、その MIC_{70} は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

ABPC 耐性 *H. influenzae* 24 株に対する 7432-S の抗菌力は Fig. 20 のとおり強い。CFIX には若干劣るものの CPDX-PR と同様その MIC_{70} は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

嫌気性菌 *B. fragilis* 50 株には Fig. 21 のごとく

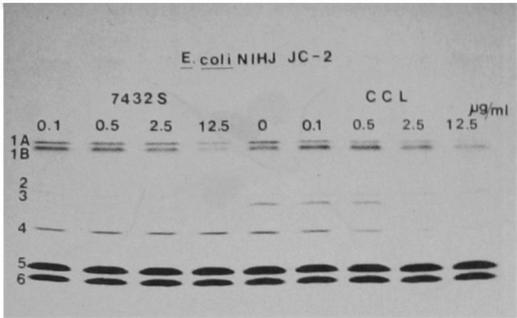


Fig. 22. Competition of 7432-S and cefaclor for penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* NIHJ JC-2.

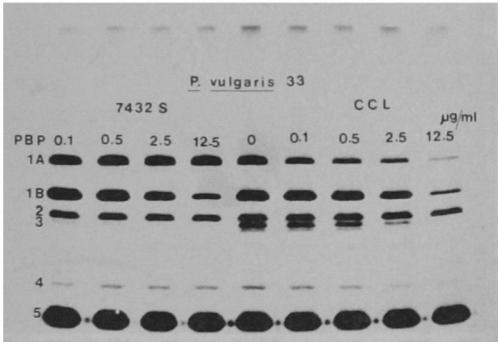


Fig. 23. Competition of 7432-S and cefaclor for penicillin-binding proteins of *Proteus vulgaris* 33.

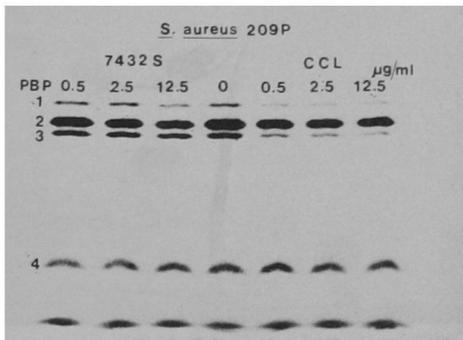


Fig. 24. Competition of 7432-S and cefaclor for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* 209P.

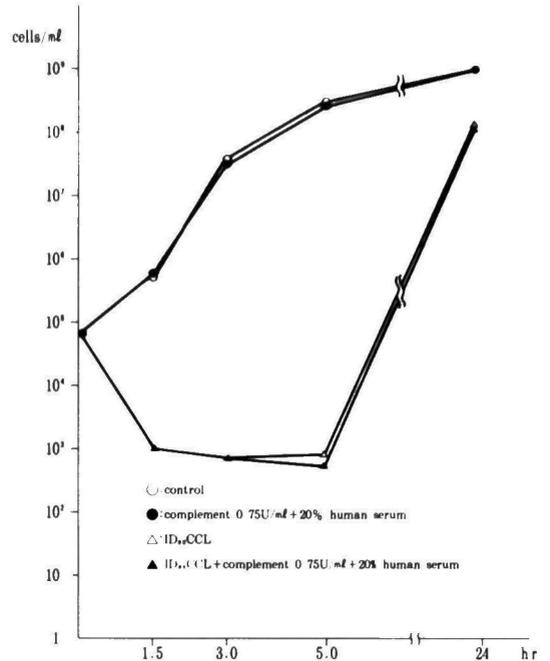


Fig. 25. Change of viable cell numbers of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 in the presence of ID₉₀ cefaclor (1.85 µg/ml) with or without 20% human serum and 0.75 units/ml guinea pig complement.

7432-Sの抗菌力は中等度以下であり、そのMIC₇₀は100 µg/mlであった。

2. 7432-Sのペニシリン結合蛋白に対する親和性

β-lactam薬剤の作用点であるペニシリン結合蛋白(PBPs)に対する親和性を*E. coli*を使って調べるとFig. 22のとおり、7432-Sの方がCCLよりPBP 3及びPBP 1Bsに対して結合親和性が高い。しかし、PBP 1Aに対する親和性はCCLの方が7432-Sよりも強かった。1Bsは菌体伸長時に要するムレイン架橋酵素であり、PBP 3は隔壁合成酵素なので、両者とも不可欠の酵素である。それらに強い親和性を持つ7432-SがCCLより、*E. coli*に強い抗菌力を示すことは当然である。

P. vulgaris 33に対しては、7432-SはCCLよりPBP 3に結合親和性が高く、PBP 1A及び1BにはCCLの方が親和性が高い(Fig. 23)。本剤がCCLより圧倒的に強い抗菌力を*P. vulgaris*に示す理由は、隔壁合成に要する酵素を本剤がごく低濃度で抑えるほか、

7432-Sの方がこの菌の作る β -lactamaseに安定なためと考えられる。

*S. aureus*のPBPには、Fig. 24に示すとおりCCLの方が7432-SよりPBP 1及び3に対する結合親和性

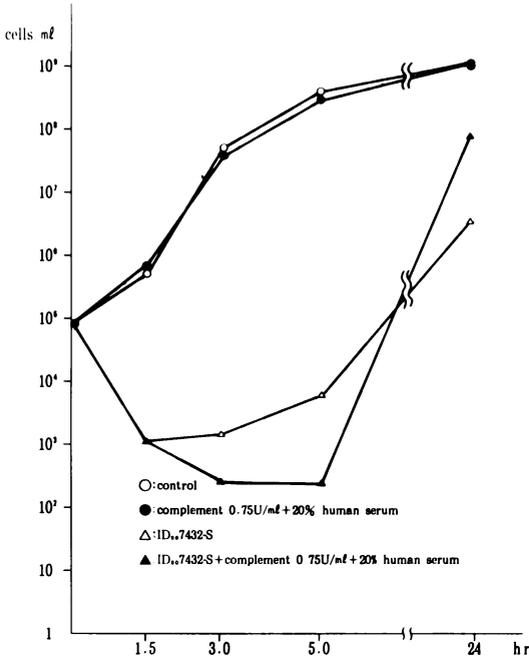


Fig. 26. Change of viable cell numbers of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 in the presence of ID₅₀ 7432-S (0.075 μ g/ml) with or without 20% human serum and 0.75units/ml guinea pig complement.



Fig. 27. Digestion of long filamentous cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1 MIC of 7432-S by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.



Fig. 28. Digestion of long filamentous cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1/2 MIC of 7432-S by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

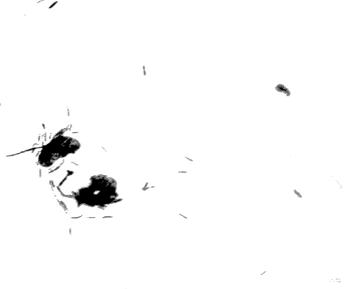


Fig. 29. Destruction of cultured mouse macrophages by normal cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown without drugs at 5 h after incubation.



Fig. 30. Digestion of long filamentous cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1 MIC of cefaclor by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

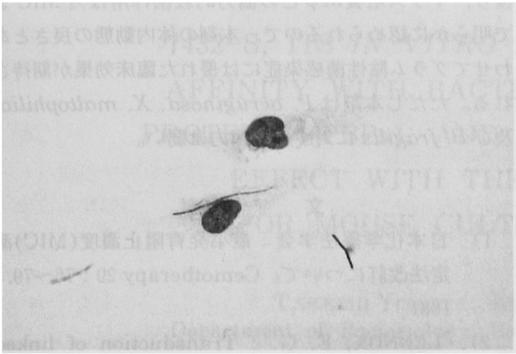


Fig. 31. Digestion of long filamentous cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1/2 MIC of cefaclor by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

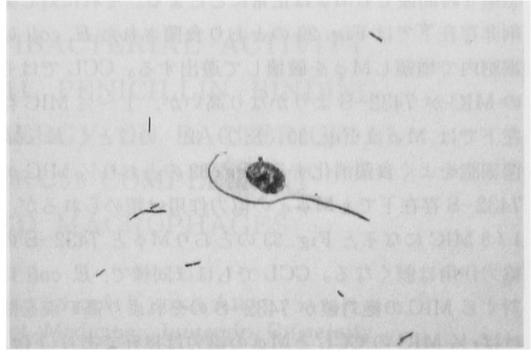


Fig. 34. Digestion of long filamentous cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1/4 MIC of cefaclor by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

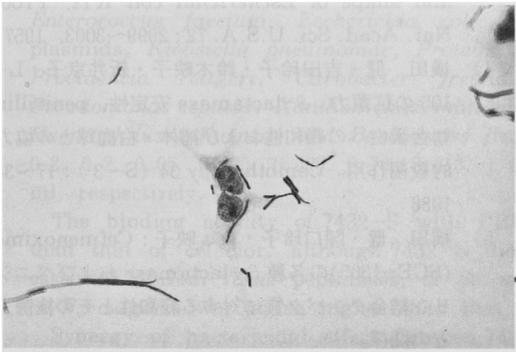


Fig. 32. Digestion of filamentous cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1/4 MIC of 7432-S by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

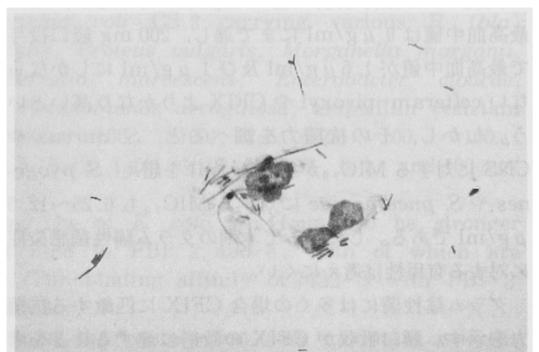


Fig. 35. Digestion of cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1/8 MIC of cefaclor by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

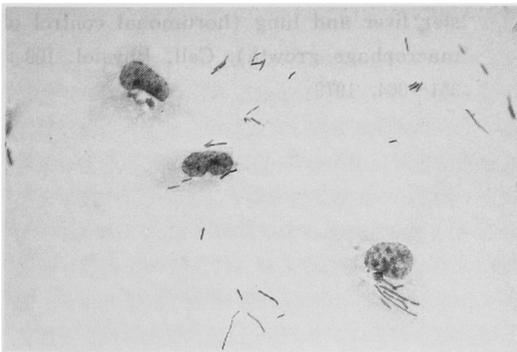


Fig. 33. Digestion of cells of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 grown with 1/8 MIC of 7432-S by cultured mouse macrophages at 5 h after incubation.

が高い。*S. aureus*では必須のものはPBP 2及び3であることが知られており、本剤が両者に結合親和性が低いことが、その抗ブドウ球菌作用の弱さに原因すると考えられる。

3. 7432-Sと血清補体との協力的殺菌作用

CCLでは、血清補体とID₉₀の薬剤が共存してもFig. 25のとおりその協力作用は著明でない。これに対し7432-Sでは0.75 units/mlの補体とID₉₀の薬剤が共存すると、3～5時間培養後に生菌数は薬剤単独時の10%内外となる。つまり本剤は血清補体との協力的殺菌作用がCCLより強いことになる(Fig. 26)。

4. マウス培養Mφと7432-Sの協力的食菌作用

7432-S 1～1/2 MIC存在下では、Fig. 27及び28に示すとおり filament化した細胞はよく食菌消化され、

感染5時間後でもMφは正常にとどまる。それに対し薬剤非存在下では Fig. 29 のとおり食菌された *E. coli* は細胞内で増殖しMφを破壊して遊出する。CCL ではそのMICが7432-Sよりかなり高いが、1~1/2 MIC存在下では、Mφは Fig. 30 及び 31 のごとく *E. coli* 菌細胞をよく食菌消化する。Fig. 32 のとおり1/4 MICの7432-S存在下でもMφとの協力作用は認められるが、1/8 MICになると Fig. 33 のとおりMφと7432-Sの協力作用は弱くなる。CCLでもほぼ同様で、*E. coli* に対するMICの絶対値が7432-Sのそれより高い点を除けば、1/4 MICのCCLとMφの協力は良好であり(Fig. 34)。1/8 MICになると Fig. 35 のとおり両者の協力作用は弱くなる。

Ⅲ. 考 察

7432-Sは原体吸収の経口cephemであるが、その最高血中値は9 µg/mlにまで達し、200 mg 経口投与で最高血中値が1.5 µg/ml及び1 µg/mlにしかならないcefteram-pivoxylやCFIXよりかなり高いという。しかし、その抗菌力を調べると、*S. aureus* やCNSに対するMIC₇₀が100 µg/mlを超え、*S. pyogenes* や*S. pneumoniae*に対するMIC₇₀も6.25~12.5 µg/mlである。したがって本剤のグラム陽性菌感染症に対する有用性は考えにくい。

グラム陰性菌には多くの場合CFIXに匹敵する抗菌力を示す。経口吸収がCFIXの数倍に達することを考えると、本剤のグラム陰性菌感染症に対する有用性は疑うべくもない。

本剤がグラム陽性菌に抗菌力が弱いのはその作用点PBPに対する結合親和性が低いためであり、グラム陰性菌に抗菌力が強いのはPBPに対する結合親和性が高い性質と、グラム陰性菌の作る各種β-lactamaseに安定なためであろう。

本剤の血清補体との協力的殺菌作用はCCLのそれに

優り、マウス培養Mφとの協力的殺菌作用は1/4 MICまで明らかに認められるので、本剤の体内動態の良さとおわせてグラム陰性菌感染症には優れた臨床効果が期待される。ただし本剤は*P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, 及び*B. fragilis*に対する抗菌力は弱い。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Cemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) LENNOX, E. G. : Transduction of linked genetic characters of the host by bacteriophage P1. Virology 1 : 190~206, 1955
- 3) SPRATT, R. G. : Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of *Escherichia coli* K12. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 72 : 2999~3003, 1975
- 4) 横田 健・吉田玲子・鈴木映子・新井京子：L-105の抗菌力、β-lactamase安定性、penicillin結合蛋白への親和性および補体・白血球との協力的殺菌作用。Cemotherapy 34 (S-3) : 17~34, 1986
- 5) 横田 健・関口玲子・東 映子：Cefmenoxime (SCE-1365)の各種β-lactamaseおよびペニシリン結合タンパク質に対する親和性とその抗菌力との関係。Cemotherapy 29 (S-1) : 32~41, 1981
- 6) NOZAWA, R. T. and T. YOKOTA : Inhibition by glucocorticoids and cholera toxin of the conditional growth of poorly adherent mononuclear phagocytes of new-born hamster liver and lung (hormonal control of macrophage growth). Cell. Physiol. 100 : 351~364, 1979

7432-S, ITS *IN VITRO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY,
AFFINITY WITH BACTERIAL PENICILLIN-BINDING
PROTEINS (PBPs), AND SYNERGY OF BACTERICIDAL
EFFECT WITH THE SERUM COMPLEMENT
OR MOUSE CULTURED MACROPHAGES

TAKESHI YOKOTA, EIKO SUZUKI and KYOKO ARAI
Department of Bacteriology, School of Medicine, Juntendo University
2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

7432-S is a new oral cephem antibiotic which is well absorbed from the intestinal mucosa. MIC_{70s} of 7432-S against 21 ~ 51 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, coagulase (-) staphylococci (CNS), β -streptococci, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* CS 2 carrying various R (*bla*) plasmids, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides fragilis* were >100., >100., 12.5, 6.25, >100., >100., 0.2, 0.2, 0.05, 0.025, 0.025, 0.78, 0.013, 1.56, 0.2, 3.13, 1.56, >100., >100., 0.1, and 100 μ g/ml, respectively.

The binding affinity of 7432-S with PBP 3 and 1bs of *E. coli* was found to be stronger than that of cefaclor, although 7432-S did not bind to PBP 2 and 3, both of which are essential murein-trans-peptidases, of *S. aureus*. The binding affinity of 7432-S with PBP 3 of *P. vulgaris* was much higher than that of cefaclor.

Synergy of bactericidal effect between 7432-S and the complement was moderate whereas the cells of *E. coli* NIHJ-JC 2 were well engulfed and rapidly digested in the presence of higher than $\frac{1}{4}$ MIC of 7432-S.