

## ME 1207 の基礎的抗菌力の検討

横田 健・鈴木 映子

順天堂大学医学部細菌学教室\*

ME 1206 の *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* CS 2 (R<sup>+</sup>), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, ampicillin (ABPC) 耐性 *Haemophilus influenzae* 及び *Bacteroides fragilis* の 24~50 臨床分離株に対する MIC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.78, 50, 0.78, ≤0.013, 0.025, >100, >100, 0.2, 0.2, 0.1, 0.2, 3.13, 6.25, 3.13, 100, 3.13, 50, 6.25, >100, 25, ≤0.013 及び 1.56 µg/ml であった。グラム陽性菌には cefdinir (CFDN) とともに cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM), cefpodoxime (CPDX) より強い抗菌力を示したが, *Proteus* 群や *S. marcescens* には cefixime (CFIX), CFTM, CPDX より抗菌力が弱かった。嫌気性菌 *B. fragilis* には被検薬剤中 ME 1206 が最も強い抗菌力を示した。ME 1206 は *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* 及び *A. calcoaceticus* のペニシリン結合蛋白 (PBP) 各画分に CFTM より強い結合親和性を示したので, 本剤はグラム陰性菌の外膜透過性が CFTM に劣ると想像された。補体との協力的殺菌作用は顕著でないが, マウス培養マクロファージ (Mφ) は ME 1206 の 1/8 MIC 以上の存在下で, *E. coli* 生細胞をよく食菌, 消化した。

**Key words** : ME 1207, MICs, PBPs, 補体, Mφ

ME 1207 は新しい oxime 型 cephem の 4 位カルボン酸を pivalic acid でエステル化した経口用 cephem prodrug である。この薬剤の生体内効果を想定するための基礎成績を集積することを目的として, その活性原体 ME 1206 の試験管内抗菌力, 作用点ペニシリン結合蛋白 (PBPs) に対する親和性を検討すると共に, 補体又はマウス培養マクロファージ (Mφ) との協力的食菌殺菌作用の強弱を検討した。

## I. 材料および方法

## 1. 菌株

順天堂大学附属病院中央検査室及び東京都老人研究所附属病院中央検査室で過去 3 年以内に臨床分離された, *Staphylococcus aureus* 50 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 48 株 (ただし MRSA のみは 1980 年代前半の臨床分離株), coagulase-negative staphylococci (CNS) 41 株, *Streptococcus pyogenes* 50 株, *Streptococcus pneumoniae* 24 株, *Enterococcus faecalis* 39 株, *Enterococcus faecium* 40 株, *Escherichia coli* CS 2 (R<sup>+</sup>) 35 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, *Proteus mirabilis* 50 株, *Proteus vulgaris* 35 株,

*Morganella morganii* 48 株, *Providencia rettgeri* 27 株, *Serratia marcescens* 50 株, *Enterobacter cloacae* 50 株, *Citrobacter freundii* 50 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株, *Pseudomonas cepacia* 40 株, *Xanthomonas maltophilia* 50 株, ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* 26 株, 及び *Bacteroides fragilis* 40 株を被検菌とした。R 因子保有 *E. coli* CS 2 は順天堂大学附属病院中央検査室で得られた 35 株の多剤耐性グラム陰性菌から, それぞれの R 因子を接合伝達したものである。また *S. aureus* 209 P, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. vulgaris* 33, *S. marcescens* 13, *A. calcoaceticus* 5 等の教室保存株を PBP 検出用に用いた。

## 2. 使用薬剤

ME 1206 は明治製菓株式会社から分与されたそのナトリウム塩を使用した。Ceftoram (CFTM) は富士化学工業株式会社から, cefpodoxime (CPDX) は三共株式会社から, cefixime (CFIX) 及び cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社から, cefaclor (CCL) は塩野義製薬株式会社から分与された純末を使用した。

\*〒113 東京都文京区本郷2-1-1

### 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法

日本化学療法学会法<sup>1)</sup>による平板希釈法で調べた。被検菌を L-broth 中で 1 夜 37°C 振盪培養し、同新鮮培地でグラム陽性菌は 100 倍に、グラム陰性菌は 1,000 倍に希釈し、 $10^6$  CFU/ml の接種菌液とした。ただし *H. influenzae* は HI-broth (Difco) に Fildes-extract (OXOID) を 5% 添加したものを前培養液に用い、*B. fragilis* は GAM-broth (ニッスイ) 中で前培養した。また、*S. pneumoniae* はヒツジ脱繊維血液平板上に増殖した菌をかき取り、HI-broth 中に、OD 0.5 (660 nm) になるように懸濁したものを接種菌液とした。Mueller-Hinton agar (Difco) に倍々希釈した薬剤を加え、寒天を固めた後、接種菌液をマイクロプランター (サクマ製作所) で spot 接種し、37°C 一夜培養後の菌増殖の有無から MIC を求めた。ただし *Streptococcus* 属の菌にはすべて血液寒天を、*H. influenzae* には Fildes-extract 加 HI-agar を、*B. fragilis* には GAM 寒天を使用した。接種した GAM 寒天はガスバック法 (BBL) で 37°C 一夜嫌気培養した。

### 4. ペニシリン結合蛋白 (PBPs) に対する親和性の検討

*S. aureus* 209 P, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. vulgaris* 33, *S. marcescens* 13, 及び *A. calcoaceticus* 5 を被検菌として使用した。各薬剤の親和性は Spratt<sup>2)</sup> の方法を改変した競合結合実験で検討した。すなわち被検菌を 10 ml の L-broth 中で 37°C 一夜前培養し、その全量を 500 ml 坂口フラスコ中の 200 ml の L-broth に接種し、さらに 37°C 4 時間振盪培養を続けた。対数増殖期後期の菌細胞を冷却遠心で集め、10 mM MgCl<sub>2</sub> 加 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で一回洗い、氷冷した 8 ml の同緩衝液に浮遊した。BRONSON sonifier で 10 Kc, 効率 20% で氷冷下 3 分間処理し、1 分中断した。これをグラム陰性菌は 3 回、グラム陽性菌は 10 回くり返した。菌破細胞を 3,000×g, 10 分間冷却遠心し、その上清をさらに 10,000×g, 30 分間超遠心して膜画分を得た。少量の緩衝液で 1 回洗浄後、同液中に蛋白量 10~15 mg/ml になるように調製した。膜画分 30 µl に水又は 1.1, 5.5, 27.5, 及び 137.5 µg/ml の非放射性 ME 1206 又は CFTM を 3 µl 加え、30°C 10 分間反応させた。これに 3 µl の <sup>14</sup>C-PCG (AMER-SHAM : 50 µCi/µmole/ml) を加え、さらに 30°C 10 分間反応させた。次に 3 µl の 20% (W/V) の sarkocyl と 60 mg/ml の PCG を加え反応を止めた。その不溶画分を 10,000×g, 30 分間遠心で除いた後、上清 30 µl と 15 µl の SDS 緩衝液及び 5 µl の β-mercaptoethanol を加え沸騰水中で 2 分間加熱した。その全量を 10%

acrylamide gel (ただしブドウ球菌には 8% acrylamide gel) にのせ、120 V 定電圧電気泳動を行った。取り出した gel 中の蛋白を 7% 酢酸-50% methanol 液で固定し、gel を洗った後 2.5-diphenyloxazole を浸み込ませて乾燥し、KODAK X-O mat film に密着して -80°C 20 日間感光させた。

### 5. ME 1206 と血清補体又はマウス培養マクロファージとの協力的殺菌作用の検討

*E. coli* NIHJ JC-2 を 10 ml の L-broth 中で一夜 37°C 振盪培養した。これを新鮮 L-broth で 10,000 倍に希釈し、5 ml ずつ試験管内に分注した。その 1 本に ME 1206 の 50% 増殖阻止濃度 (ID<sub>50</sub> : 5 時間後の生菌数が接種時の 50% になる ME 1206 の濃度) を加え、二本目には 0.5 units/ml のモルモット補体と 20% ヒト非働化血清 (この菌の増殖に影響しない最高濃度) を加えた。3 本目には ME 1206 と補体及びヒト血清を加えた。4 本目を対照とした。37°C で振盪培養を続け、1.5, 3, 5 及び 24 時間後にそれぞれの一部を取り、平板法で生菌数を測定した。

Mφ は ICR ♂ 5 週齢のマウス腹腔を 8 ml の 10% fetal calf serum 加 F 12 培地 (ニッスイ) で洗って採取し、洗浄後  $10^5$  cells/ml の細胞浮遊液を作った。その 0.1 ml をカバースリップを沈めた CORNING cell wells (24 穴) の各 well に接種し、同培地 1 ml を加え 5% CO<sub>2</sub> 存在下で 37°C 一夜培養した。翌日培地を除き、20% L-CM<sup>3)</sup> を加え 2 時間 CO<sub>2</sub> 培養を行って Mφ を活性化した。L-broth 中で一夜振盪培養した *E. coli* NIHJ JC-2 菌液を各 well に Mφ の約 50 倍量 ( $5 \times 10^5$  CFU/well) 感染させた。一部の well には 1~1/16 MIC の ME 1206 を加え培養した。培養 5 時間後にカバースリップを取り出し Saline G で洗浄後、methanol 固定、Giemsa 染色して光顕像を撮影した。

## II. 成 績

1. ME 1206 の各種細菌臨床分離株に対する MIC  
ME 1206 の *S. aureus* 50 株に対する MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は Table 1 のごとくそれぞれ 0.78 及び 25 µg/ml で CFDN と同等の抗菌力を示し、他の対照薬剤より強かった。しかし MRSA 48 株に対しては MIC<sub>90</sub> が 100 µg/ml であり、他剤には優るものの抗菌力は弱かった。CNS 41 株には MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> がそれぞれ 0.78 及び 50 µg/ml であり、他剤より抗菌力が強かった。*S. pyogenes* 50 株には MIC<sub>90</sub> が  $\leq 0.013$  µg/ml で、CFTM と同じ強い抗菌力を示した。*S. pneumoniae* 24 株に対する MIC<sub>90</sub> も 0.05 µg/ml であり、CFTM 及び CPDX と同様に強い抗菌力を示した。しかし *E. faecalis* 39 株及び *E. faecium* 40 株に対しては MIC<sub>50</sub>

Table 1. Antibacterial activity of ME1206 against Gram-positive clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Staphylococcus aureus</i> (50)	ME1206	0.39 ~ 100	0.78	25
	cefteram	1.56 ~ >100	3.13	>100
	cefpodoxime	1.56 ~ >100	3.13	>100
	cefdinir	0.2 ~ 100	0.78	25
	cefixime	6.25 ~ >100	50	>100
	cefaclor	0.78 ~ >100	6.25	>100
MRSA* (48)	ME1206	0.78 ~ >100	50	100
	cefteram	1.56 ~ >100	100	>100
	cefpodoxime	1.56 ~ >100	>100	>100
	cefdinir	0.78 ~ >100	100	>100
	cefixime	50 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	50 ~ >100	>100	>100
Coagulase negative staphylococci (41)	ME1206	0.1 ~ >100	0.78	50
	cefteram	0.1 ~ >100	6.25	>100
	cefpodoxime	0.2 ~ >100	6.25	>100
	cefdinir	0.05 ~ >100	0.39	>100
	cefixime	1.56 ~ >100	50	>100
	cefaclor	0.2 ~ >100	6.25	50
<i>Streptococcus pyogenes</i> (50)	ME1206	$\leq 0.013 \sim 0.2$	$\leq 0.013$	$\leq 0.013$
	cefteram	$\leq 0.013 \sim 0.78$	$\leq 0.013$	$\leq 0.013$
	cefpodoxime	$\leq 0.013 \sim 0.78$	$\leq 0.013$	0.05
	cefdinir	$\leq 0.013 \sim 0.05$	$\leq 0.013$	0.05
	cefixime	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2
	cefaclor	0.05 ~ 6.25	0.1	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (24)	ME1206	$\leq 0.013 \sim 0.1$	0.025	0.05
	cefteram	$\leq 0.013 \sim 0.05$	0.025	0.025
	cefpodoxime	0.025 ~ 0.1	0.05	0.05
	cefdinir	0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
	cefixime	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
	cefaclor	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i> (39)	ME1206	3.13 ~ >100	>100	>100
	cefteram	1.56 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	>100	>100	>100
	cefdinir	3.13 ~ >100	25	100
	cefixime	>100	>100	>100
	cefaclor	12.5 ~ >100	>100	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (40)	ME1206	100 ~ >100	>100	>100
	cefteram	>100	>100	>100
	cefpodoxime	>100	>100	>100
	cefdinir	25 ~ >100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
	cefaclor	50 ~ >100	>100	>100

\* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2-1. Antibacterial activity of ME1206 against Gram-negative clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Escherichia coli</i> CS2(R <sup>+</sup> ) (35)	ME1206	0.05 ~ 1.56	0.2	0.2
	cefteram	0.2 ~ 3.13	0.39	0.39
	cefpodoxime	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
	cefdinir	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	cefixime	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78
	cefaclor	1.56 ~ 25	3.13	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	ME1206	0.05 ~ 50	0.2	12.5
	cefteram	0.05 ~ 50	0.39	25
	cefpodoxime	0.05 ~ 50	0.2	50
	cefdinir	0.05 ~ 50	0.2	50
	cefixime	0.025 ~ 6.25	0.1	1.56
	cefaclor	0.78 ~ >100	3.13	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (50)	ME1206	0.1 ~ 0.78	0.1	0.2
	cefteram	0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
	cefpodoxime	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2
	cefdinir	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	cefixime	$\leq 0.013$ ~ 0.05	0.025	0.025
	cefaclor	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (35)	ME1206	0.05 ~ 12.5	0.2	1.56
	cefteram	0.05 ~ 12.5	0.2	0.39
	cefpodoxime	0.1 ~ 12.5	0.39	1.56
	cefdinir	0.39 ~ 12.5	3.13	6.25
	cefixime	0.025 ~ 0.39	0.05	0.1
	cefaclor	25 ~ >100	>100	>100
<i>Morganella morganii</i> (48)	ME1206	0.05 ~ 100	3.13	12.5
	cefteram	0.05 ~ 25	0.2	25
	cefpodoxime	0.1 ~ >100	1.56	50
	cefdinir	0.39 ~ 100	12.5	50
	cefixime	0.05 ~ 100	0.2	12.5
	cefaclor	3.13 ~ >100	>100	>100
<i>Providencia rettgeri</i> (27)	ME1206	0.1 ~ 50	6.25	50
	cefteram	0.025 ~ 50	3.13	25
	cefpodoxime	$\leq 0.013$ ~ 12.5	1.56	12.5
	cefdinir	$\leq 0.013$ ~ 50	1.56	50
	cefixime	$\leq 0.013$ ~ 25	0.39	6.25
	cefaclor	6.25 ~ >100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (50)	ME1206	0.39 ~ >100	3.13	>100
	cefteram	0.2 ~ >100	0.78	>100
	cefpodoxime	0.39 ~ >100	1.56	>100
	cefdinir	0.78 ~ >100	6.25	>100
	cefixime	0.1 ~ >100	0.39	100
	cefaclor	50 ~ >100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (50)	ME1206	0.2 ~ >100	100	>100
	cefteram	0.2 ~ >100	100	>100
	cefpodoxime	0.39 ~ >100	>100	>100
	cefdinir	0.39 ~ >100	>100	>100
	cefixime	0.39 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	25 ~ >100	>100	>100

Table 2-2. Antibacterial activity of ME1206 against Gram-negative clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Citrobacter freundii</i> (50)	ME1206	0.2 ~ >100	3.13	50
	cefteram	0.39 ~ >100	25	100
	cefpodoxime	0.78 ~ >100	100	>100
	cefdinir	0.2 ~ >100	50	>100
	cefixime	0.39 ~ >100	50	>100
	cefaclor	3.13 ~ >100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (27)	ME1206	0.78 ~ >100	25	>100
	cefteram	12.5 ~ >100	25	>100
	cefpodoxime	6.25 ~ >100	12.5	>100
	cefdinir	0.78 ~ >100	3.13	100
	cefixime	6.25 ~ >100	12.5	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	cefaclor	25 ~ >100	50	>100
	ME1206	6.25 ~ >100	50	>100
	cefteram	25 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	50 ~ >100	>100	>100
	cefdinir	25 ~ >100	>100	>100
	cefixime	25 ~ >100	100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> (40)	cefaclor	>100	>100	>100
	ME1206	6.25 ~ 50	6.25	12.5
	cefteram	1.56 ~ 12.5	12.5	12.5
	cefpodoxime	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	cefdinir	1.56 ~ 12.5	6.25	12.5
	cefixime	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (50)	cefaclor	100 ~ >100	>100	>100
	ME1206	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefteram	100 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	>100	>100	>100
	cefdinir	>100	>100	>100
	cefixime	50 ~ >100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> ABPC <sup>r</sup> (26)	cefaclor	>100	>100	>100
	ME1206	$\leq 0.013 \sim 0.05$	$\leq 0.013$	0.025
	cefteram	$\leq 0.013 \sim 0.05$	0.025	0.05
	cefpodoxime	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	cefdinir	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	cefixime	$\leq 0.013 \sim 0.1$	0.025	0.1
<i>Bacteroides fragilis</i> (40)	cefaclor	0.39 ~ 25	3.13	25
	ME1206	0.78 ~ >100	1.56	100
	cefteram	3.13 ~ >100	12.5	>100
	cefpodoxime	3.13 ~ >100	12.5	>100
	cefdinir	3.13 ~ >100	12.5	>100
	cefixime	3.13 ~ >100	12.5	>100
	cefaclor	>100	>100	>100

ABPC<sup>r</sup>: ampicillin-resistant

でも 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、対照薬剤同様抗菌力を示さなかった。

R 因子保有 *E. coli* CS 2 に対する MIC<sub>90</sub> は、Table

2 のごとく MIC<sub>90</sub> は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で、被検薬剤中最も強い抗菌力であった。*K. pneumoniae* 50 株に対する MIC<sub>90</sub> は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、CFIX よりは劣るもの

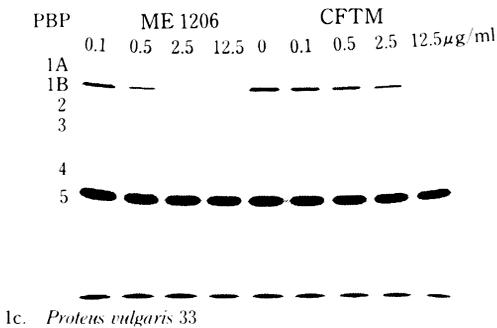
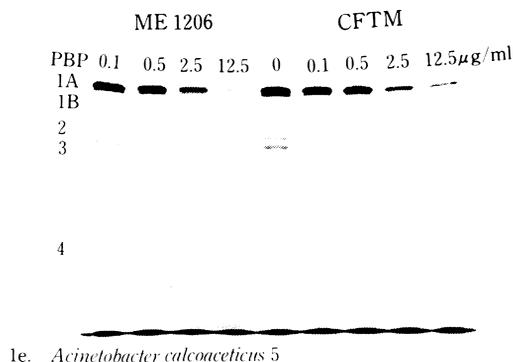
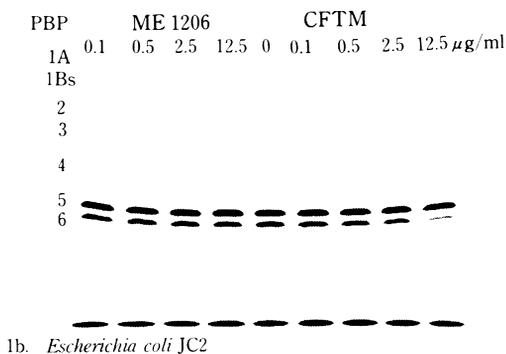
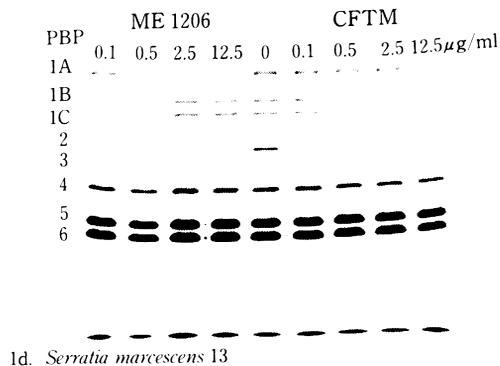
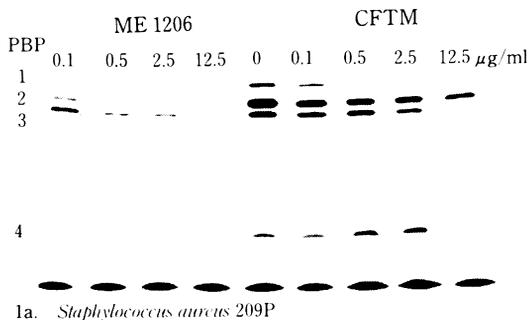


Fig. 1. Competition of ME1206 and ceftam for penicillin-binding proteins.

の他剤より強かった。*P. mirabilis* 50株に対するME 1206のMIC<sub>90</sub>は0.2  $\mu\text{g/ml}$ であり、*P. vulgaris* 35株に対する本剤のMIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ で他の第三世代cephem同様強い抗菌力であった。*M. morганиii* 48株には本剤のMIC<sub>90</sub>は12.5  $\mu\text{g/ml}$ でCFIXと同等、他剤より強かった。*P. rettgeri* 27株には本剤のMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>は6.25, 50  $\mu\text{g/ml}$ であり、CFTM, CPDX, CFIXより弱かったがCCLよりかなり優れていた。*S. marcescens*には本剤のMIC<sub>50</sub>と

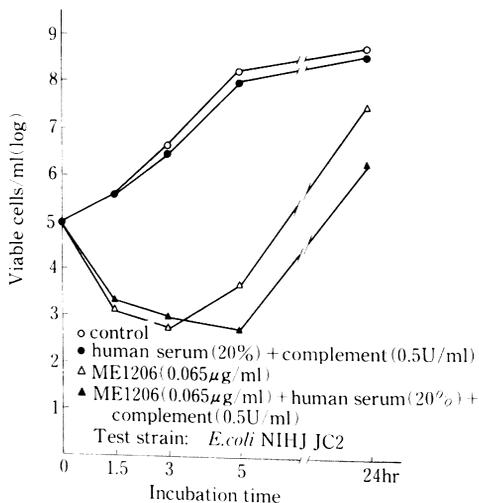
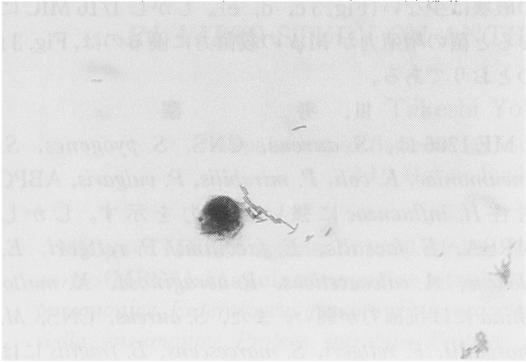
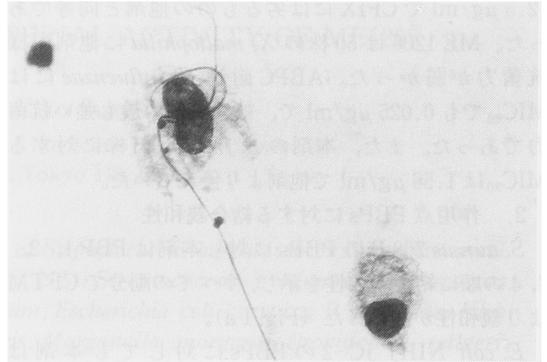


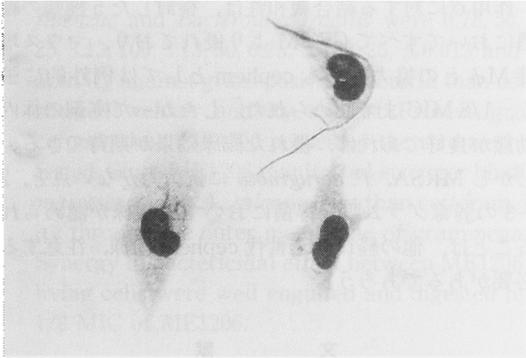
Fig. 2. Influence of ID<sub>50</sub> ME1206 (0.065  $\mu\text{g/ml}$ ) on the bactericidal effect of serum complement on *Escherichia coli* NIHJ JC2.



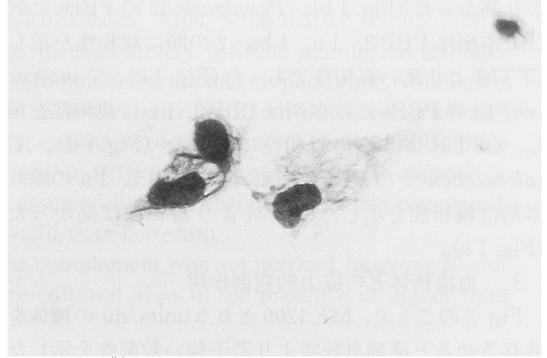
3a. control



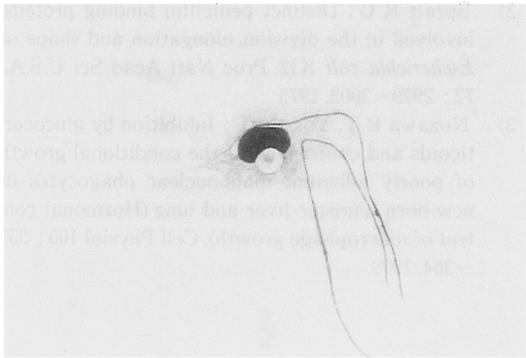
3d. 1/4 MIC



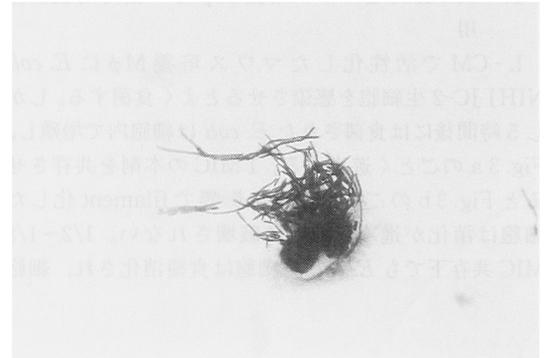
3b. 1 MIC



3e. 1/8 MIC



3c. 1/2 MIC



3f. 1/16 MIC

Fig. 3. Phagocytosis of *Escherichia coli* NIHJ JC2 by mouse cultured macrophages in the absence or presence of 1~1/16 MIC of ME1206.

MIC<sub>90</sub> は 3.13, >100 μg/ml であり, 他の第三世代と大差はなかった。しかし, *E. cloacae* 50 株には, MIC<sub>50</sub> でも他剤同様 100 μg/ml であり, 本菌が第三世代 cephem に耐性化していることが伺われる。*C. freundii* 50 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は 3.13 及び

50 μg/ml であり, 被検薬剤中最も強い抗菌力であった。*A. calcoaceticus* 27 株には, MIC<sub>90</sub> が 100 μg/ml 以上を示し抗菌力が弱かった。

*P. aeruginosa* 50 株には MIC<sub>90</sub> が 100 μg/ml 以上で抗菌力を示さないが, *P. cepacia* 40 株には MIC<sub>90</sub> が

12.5  $\mu\text{g/ml}$  でCFIXには劣るものの他剤と同等であった。ME 1206は50株の*X. maltophilia*に他剤同様抗菌力が弱かった。ABPC耐性*H. influenzae*にはMIC<sub>90</sub>でも0.025  $\mu\text{g/ml}$ で、被検薬剤中最も強い抗菌力であった。また、本剤の*B. fragilis* 40株に対するMIC<sub>50</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ で他剤より優れていた。

#### 2. 作用点PBP<sub>s</sub>に対する結合親和性

*S. aureus* 209 PのPBP<sub>s</sub>に対し本剤はPBP 1, 2, 3, 4の順に結合親和性を示し、すべての画分でCFTMより親和性が高かった (Fig. 1 a)。

*E. coli* NIHJ JC-2のPBP<sub>s</sub>に対しても本剤はPBP 3, 1 a, 1 bsの順に親和性を示し、CFTMのそれより高かった (Fig. 1 b)。*P. vulgaris* 33のPBP<sub>s</sub>に対して本剤はPBP 3, 1 a, 1 bs, 2の順に親和性を示し、CFTMより高い親和性であった (Fig. 1 c)。*S. marcescens* 13のPBP<sub>s</sub>には本剤はPBP 3, 1 aに親和性を示し、CFTMより高い親和性であった (Fig. 1 d)。*A. calcoaceticus* 5のPBP<sub>s</sub>には、PBP 3, 1 b, 1 aの順に本剤は親和性を示し、CFTMより親和性は高かった (Fig. 1 e)。

#### 3. 血清補体との協力的殺菌作用

Fig. 2のごとく、ME 1206と0.5 units/mlの補体を共存させると薬剤単独時より若干強い殺菌性を示したが、それは顕著ではなかった。

#### 4. ME 1206とマウス培養M $\phi$ との協力的殺菌作用

L-CMで活性化したマウス培養M $\phi$ に*E. coli* NIHJ JC-2生細胞を感染させるとよく食菌する。しかし5時間後には食菌された*E. coli*は細胞内で増殖し、Fig. 3 aのごとく遊出する。1 MICの本剤を共存させるとFig. 3 bのごとく薬剤の影響でfilament化した細胞は消化が進み、細胞は破壊されない。1/2~1/8 MIC共存下でも*E. coli*生細胞は食菌消化され、細胞

の破壊は少ない (Fig. 3 c, d, e)。しかし1/16 MICになると菌の増殖力がM $\phi$ の殺菌力に優るのは、Fig. 3 fのとおりである。

### III. 考 察

ME 1206は、*S. aureus*, CNS, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, ABPC耐性*H. influenzae*に強い抗菌力を示す。しかしMRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus*, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*には抗菌力が弱い。また、*S. aureus*, CNS, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *S. marcescens*, *B. fragilis*にはかなり耐性株が見られる。

作用点に対する結合親和性は、検討した5種類の細菌においてすべてCFTMより優れており、マウス培養M $\phi$ との協力作用もcephemとしては例外的に強く、1/8 MICまで認められた。したがって本剤の体内動態が良好であれば、優れた臨床効果が期待できる。しかしMRSA, *P. aeruginosa*に抗菌力がない点と、2~3の弱毒グラム陰性桿菌において耐性株が認められることは、他の経口第三世代cephem同様、注意する必要があるであろう。

### 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) Spratt R G : Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *Escherichia coli* K12. Proc Natl Acad Sci U.S.A., 72 : 2999~3003, 1975
- 3) Nozawa R T, Yokota T : 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

## IN VITRO STUDY ON ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ME1207

Takeshi Yokota, Eiko Suzuki

Department of Bacteriology, School of Medicine, Juntendo University  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

MIC<sub>50</sub>s of ME1206 against 24 to 50 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA), coagulase-negative staphylococci(CNS), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* carrying R plasmids, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides fragilis* were 0.78, 50, 0.78,  $\leq 0.013$ , 0.025, >100, >100, 0.2, 0.2, 0.1, 0.2, 3.13, 6.25, 3.13, 100, 3.13, 50, 6.25, >100, 25,  $\leq 0.013$  and 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. ME1206 manifested stronger activity against gram-positive bacteria than cefdinir, cefaclor, cefteteram and cefpodoxime, although it showed weaker activity against *Proteus* group and *S. marcescens* than cefixime, cefteteram and cefpodoxime. ME1206 possessed the strongest activity against *B. fragilis* among cephem antibiotics tested. Since ME1206 manifested stronger binding affinity to PBPs of *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* and *A. calcoaceticus* than cefteteram, it was assumed that ME1206 possesses less penetrability through the outer membrane of gram-negative bacilli than cefteteram. Synergy in bactericidal effect between ME1206 and the complement was not marked, however *E. coli* living cells were well engulfed and digested by mouse cultured M $\phi$ s in the presence of higher than 1/8 MIC of ME1206.