

S-1108 の基礎的抗菌力の検討

桑原(新井)京子, 横田 健*
 順天堂大学医学部細菌学教室*

(* 現 順天堂医療短期大学)

S-1108 の活性原体である S-1006 の試験管内抗菌力は, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* (R+), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, ampicillin (ABPC) 耐性 *Haemophilus influenzae*, および *Bacteroides fragilis* の 18~51 臨床分離株に対する MIC₈₀ として, それぞれ 3.13, >100, 12.5, <0.013, <0.013, >100, >100, 0.78, 3.13, 0.39, 0.39, 6.25, 3.13, 25, 12.5, 100, 100, 6.25, 100, 100, 0.05, および 50 μg/ml で, グラム陽性菌には cefotiam (CTM) と同程度であり, グラム陰性菌では ceftoram (CFTM) と同程度の抗菌力であった。S-1006 は, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. vulgaris* の PBP₃ には CFTM の 2~10 倍強い結合性を示したが, *E. coli* と *P. aeruginosa* の PBP₃ には CFTM と同程度の結合親和性であった。S-1006 は, Ic 型 CEPase にわずかに水解されたほかは, 他の CEPase や PCase には安定であった。S-1006 は, 血清補体と強い協力的殺菌作用を示す。マウス培養 MΦ は, 1/2MIC 以上の S-1006 存在下で, *E. coli* 生細胞をよく殺菌した。

key words : 経口 cephem, PBP₃, 血清補体との協力, MΦ との協力作用

新しいエステル型経口用セフェム系抗生物質である S-1108 の臨床効果を推定する基礎資料を集積するため, その活性原体である S-1006 の試験管内抗菌力を測定するとともに, 作用点 PBP₃ に対する結合親和性, 各種 β-lactamase に対する安定性, 血清補体またはマウス培養 MΦ との協力的殺菌作用等について検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

S-1006 は, 塩野義製薬から供与された。対照薬として, ceftoram (CFTM : 富山化学), cefotiam (CTM : 武田薬品), cefixim (CFIX : 藤沢薬品) および cefaclor (CCL : 塩野義製薬) の純末を使用した。

2. 使用菌株

順天堂大学附属病院中央検査室および東京都老人研

究所附属病院臨床検査室で 1985~1987 年に分離された 49 株の *Staphylococcus aureus*, 前者とは別に分離された 48 株の methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), 41 株の coagulase-negative staphylococci (CNS), 50 株の *Streptococcus pyogenes*, 22 株の *Streptococcus pneumoniae*, 39 株の *Enterococcus faecalis*, 40 株の *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* CS2 に種々の R plasmid を伝達した 51 菌株, 50 株の *Klebsiella pneumoniae*, 48 株の *Proteus mirabilis*, 35 株の *Proteus vulgaris*, 48 株の *Morganella morganii*, 27 株の *Providencia rettgeri*, 50 株の *Citrobacter freundii*, 50 株の *Serratia marcescens*, 50 株の *Enterobacter cloacae*, 50 株の *Pseudomonas aeruginosa*, 33 株の *Pseudomonas cepacia*, 48 株の *Xanthomonas maltophilia*, 27 株の *Acinetobacter calcoaceticus*, 18 株の ampicillin (ABPC) 耐性 *Haemophilus influenzae* および 38 株の *Bactero-*

ides fragilis を被検菌とした。

PBPs の検討には教室保存の *S. aureus* 209P, *S. pneumoniae* 13n, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. vulgaris* 33 および *P. aeruginosa* PAO1 株を使用した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法

日本化学療法学¹⁾に準拠した平板希釈法で測定した。すなわち L-broth 5 ml に 37°C で一夜振盪培養し、グラム陽性菌は 100 倍に、グラム陰性菌は 1000 倍に滅菌生理食塩水で希釈して接種菌液とした。ただし *S. pyogenes* には HI-broth (DIFCO) を、*H. influenzae* には 5% Fildes extract (OXOID) 加 HI-broth を使用した。*B. fragilis* は GAM broth (日水) で前培養した。*S. pneumoniae* の接種菌液は、血液平板上で 37°C 一夜培養した集落をかきとり、HI-broth に吸光度 0.5 (600nm) になるように懸濁し、それを HI-broth で 100 倍に希釈し接種菌液とした。2 倍段階希釈濃度の薬剤を含有する Mueller-Hinton (DIFCO) 寒天に、接種菌液をマイクロプランター (佐久間製作所) でスポット接種し、37°C で一夜培養して菌の増殖の有無から MIC を求めた。ただし *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* には 5% ヒツジ血液加 HI 寒天を、*H. influenzae* には 5% Fildes extract 加 HI 寒天を使用した。*B. fragilis* には GAM 寒天を使用してガスパック法 (BBL) で 37°C 一夜培養して判定した。

4. ペニシリン結合蛋白質 (PBPs) に対する結合親和性の検討

SPRATT の方法²⁾を改変した著者等の方法³⁾で検討した。すなわち *S. aureus* 209P, *S. pneumoniae* 13n, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. vulgaris* 33 および *P. aeruginosa* PAO1 の対数増殖期後期の菌を集め、10mM MgCl₂ 加 0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁した。BRANSON sonifier (出力 50W, 効率 20%, 120 秒×10 回) で菌体を破碎し 3,000 xg, 15 分間遠心で菌体を除いた後、その上清を 100,000 xg 30 分超遠心して膜画分を集めた。同緩衝液で 1 回洗浄し 10~15 mg protein/ml になるように膜画分浮遊液を作製した。30 μl の膜画分に終末濃度 0.1~12.5 μg/ml になるように S-1006 または CFTM を加え、30°C 10 分間反応後、3 μl の ¹⁴C-benzylpenicillin (PCG, 373 μg/l, 85MBq/ml: AMERSHAM) を加え、再度 30°C 10 分間反応させた。Sarkosyl と非放射性 PCG を添加して反応を止め、10,000 xg, 30 分間遠心して不溶画分を除いた。上清 30 μl に bromophenol blue 加 SDS 緩衝液を 15 μl 加え、

100°C 2 分間煮沸した後、その全量を 10% acrylamide-0.06% bis-acrylamide のスラブゲルで電気泳動した。ただし *S. aureus* には 8% acrylamide-0.06% bis-acrylamide スラブゲルを使用した。メタノールと酢酸で蛋白を固定した後、dimethyl sulfoxide (DMSO) で脱水し、2,5-diphenyloxazole をしみ込ませ、減圧下でゲルを乾燥した。乾燥したゲルと KODAK X-Omat フィルムを密着し、-70°C 20 日間感光させ蛍光ラジオオートグラフィーを行った。またクロマトスキャナー (島津 CS-900) を使い、各バンドに対する S-1006 および CFTM の 50% 結合阻害濃度 (ID₅₀) を測定した。

5. β-lactamase に対する安定性の検討

Ia 型および Ic 型 CEPase はそれぞれ対数増殖期後期の *E. cloacae* Nek 39 および *P. vulgaris* 33 を BRANSON Sonifier で破碎し、100000 xg, 30 分間遠心上清を粗酵素液とした。II b, III (TEM), IV b および V 型 PCase はそれぞれ *P. mirabilis* JY 10, *E. coli* CS 2/RK 1, *K. pneumoniae* 42 および *E. coli* CS 2/RE 45 の対数増殖期後期の菌体破碎液の超遠心上清を粗酵素液として使用した。

Vmax の測定はマクロヨード法⁴⁾で測定し、CEPase については cephaloridine (CER) を、PCase については ABPC に対する Vmax を 100 とし、相対 Vmax 値で各薬剤を比較した。

6. S-1006 と血清補体との協力的殺菌作用の検討

E. coli NIHJ JC-2 を L-broth で一夜 37°C 液振盪培養した。新鮮 L-broth 5 ml に 10⁵ cfu/ml になるよう菌液を希釈した。4 本を一組とし、1 本を対照に、2 本目にはこの菌の増殖に影響を及ぼさない最高量補体 (0.5 units/ml) と 20% 非働化ヒト血清を加えた。3 本目には 5 時間後の生菌数が接種菌数と変わらない S-1006 (0.3 μg/ml) を加え、4 本目には補体とヒト血清に前者と同量の S-1006 を添加した。37°C で振盪培養を続けながら、その 0, 1, 3, 5 および 24 時間に採取し、平板法で生菌数を計算した。

7. マウス培養 MΦ との協力的食菌殺菌作用の検討

MΦ は ICR ♂ マウス腹腔内を Saline G で洗って採取し、10% fetal calf serum 加 F12 培地 (日水) に 10⁵ cells/ml になるように浮遊した。その 0.1 ml をカバースリップを沈めた CORNING multidish (24 穴) に接種し著者等の方法⁵⁾で 20% L-CM (conditioned medium of L-929) を使用し活性化した。*E. coli* NIHJ JC-2 L-broth 一夜振盪培養液を MΦ の 50 倍量 (5 × 10⁵ CFU/well) 接種し、

Table 1 - 1. Antibacterial activity of S-1006 against gram-positive clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	MIC ₁₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (49) [▲]	S-1006	0.78~>100	1.56	3.13	100
	cefteram	1.56~>100	3.13	25	>100
	cefotiam	0.39~>100	1.56	3.13	25
	cefixime	6.25~>100	50	>100	>100
	cefaclor	1.56~>100	6.25	100	>100
MRSA* (48)	S-1006	0.39~>100	>100	>100	>100
	cefteram	1.56~>100	100	>100	>100
	cefotiam	1.56~>100	25	100	>100
	cefixime	50~>100	>100	>100	>100
	cefaclor	50~>100	>100	>100	>100
Coagulase-negative staphylococci (41)	S-1006	0.1~>100	1.56	12.5	50
	cefteram	0.1~>100	6.25	100	>100
	cefotiam	0.2~>100	1.56	1.56	3.13
	cefixime	1.56~>100	50	>100	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (50)	S-1006	<0.013~0.1	<0.013	<0.013	<0.013
	cefteram	<0.013~0.78	<0.013	<0.013	<0.013
	cefotiam	<0.013~3.13	0.05	0.1	0.2
	cefixime	0.05~0.39	0.1	0.1	0.2
	cefaclor	0.05~6.25	0.1	0.2	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (22)	S-1006	<0.013~0.2	<0.013	<0.013	0.025
	cefteram	<0.013~0.05	0.025	0.025	0.025
	cefotiam	<0.013~0.2	0.1	0.1	0.2
	cefixime	0.1~0.78	0.2	0.2	0.39
	cefaclor	0.39~1.56	0.78	0.78	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i> (39)	S-1006	0.39~>100	>100	>100	>100
	cefteram	1.56~>100	>100	>100	>100
	cefotiam	6.25~>100	100	>100	>100
	cefixime	>100~>100	>100	>100	>100
	cefaclor	12.5~>100	>100	>100	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (40)	S-1006	50~>100	>100	>100	>100
	cefteram	>100~>100	>100	>100	>100
	cefotiam	100~>100	>100	>100	>100
	cefixime	>100~>100	>100	>100	>100
	cefaclor	50~>100	>100	>100	>100

* : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

▲ : include MRSA

Table 1-2. Antibacterial activity of S-1006 against gram-negative clinical isolates

<i>Escherichia coli</i> CS 2 (R) (51)	S-1006	0.05~3.13	0.2	0.78	0.78
	cefteram	0.1~3.13	0.39	0.39	0.39
	cefotiam	0.05~0.78	0.2	0.2	0.39
	cefixime	0.1~1.56	0.2	0.39	0.39
	cefaclor	1.56~25	3.13	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	S-1006	0.05~50	0.78	3.13	6.25
	cefteram	0.05~50	0.39	3.13	25
	cefotiam	0.1~100	0.2	6.25	25
	cefixime	0.025~6.25	0.1	0.39	0.78
	cefaclor	0.78~>100	3.13	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (48)	S-1006	0.05~0.78	0.2	0.39	0.78
	cefteram	0.025~0.39	0.1	0.2	0.2
	cefotiam	0.2~1.56	0.39	0.78	0.78
	cefixime	<0.013~0.05	0.025	0.025	0.025
	cefaclor	0.78~3.13	1.56	1.56	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (35)	S-1006	0.1~6.25	0.39	0.39	0.78
	cefteram	0.05~12.5	0.2	0.39	0.39
	cefotiam	0.39~>100	50	>100	>100
	cefixime	0.025~0.39	0.05	0.05	0.1
	cefaclor	25~>100	>100	>100	>100
<i>Morganella morganii</i> (48)	S-1006	0.1~12.5	0.39	6.25	6.25
	cefteram	0.05~25	0.2	6.25	25
	cefotiam	0.2~100	0.78	12.5	25
	cefixime	0.05~100	0.2	6.25	12.5
	cefaclor	3.13~>100	>100	>100	>100
<i>Providencia rettgeri</i> (27)	S-1006	0.025~6.25	3.13	3.13	6.25
	cefteram	0.025~50	3.13	25	25
	cefotiam	0.025~>100	50	>100	>100
	cefixime	<0.013~12.5	0.39	6.25	6.25
	cefaclor	6.25~>100	>100	>100	>100
<i>Citrobacter freundii</i> (50)	S-1006	0.2~100	6.25	25	50
	cefteram	0.39~>100	25	50	100
	cefotiam	0.39~>100	12.5	>100	>100
	cefixime	0.39~>100	50	>100	>100
	cefaclor	3.13~>100	>100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (50)	S-1006	0.39~>100	1.56	12.5	25
	cefteram	0.2~>100	0.78	100	>100
	cefotiam	0.78~>100	6.25	>100	>100
	cefixime	0.1~>100	0.39	50	100
	cefaclor	50~>100	>100	>100	>100

Table 1-3. Antibacterial activity of S-1006 against gram-negative clinical isolates

<i>Enterobacter cloacae</i> (50)	S-1006	0.39~>100	50	100	100
	cefteram	0.2~>100	100	>100	>100
	cefotiam	0.39~>100	>100	>100	>100
	cefixime	0.39~>100	>100	>100	>100
	cefaclor	25~>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	S-1006	3.13~>100	25	100	>100
	cefteram	25~>100	>100	>100	>100
	cefotiam	>100~>100	>100	>100	>100
	cefixime	25~>100	100	>100	>100
	cefaclor	>100~>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> (33)	S-1006	1.56~50	3.13	6.25	6.25
	cefteram	1.56~12.5	12.5	12.5	12.5
	cefotiam	>100~>100	>100	>100	>100
	cefixime	0.78~3.13	1.56	3.13	3.13
	cefaclor	100~>100	>100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (48)	S-1006	12.5~>100	50	100	>100
	cefteram	100~>100	>100	>100	>100
	cefotiam	>100~>100	>100	>100	>100
	cefixime	50~>100	>100	>100	>100
	cefaclor	>100~>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (27)	S-1006	0.78~>100	25	100	100
	cefteram	12.5~>100	25	>100	>100
	cefotiam	12.5~>100	>100	>100	>100
	cefixime	6.25~>100	12.5	>100	>100
	cefaclor	25~>100	50	>100	>100
ABPC' <i>Haemophilus influenzae</i> (18)	S-1006	<0.013~0.05	0.025	0.05	0.05
	cefteram	<0.013~0.05	0.025	0.05	0.05
	cefotiam	0.39~1.56	0.78	1.56	1.56
	cefixime	0.025~0.1	0.05	0.05	0.1
	cefaclor	1.56~25	3.13	6.25	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> (38)	S-1006	0.78~>100	3.13	50	>100
	cefteram	3.13~>100	12.5	>100	>100
	cefotiam	25~>100	>100	>100	>100
	cefixime	3.13~>100	12.5	>100	>100
	cefaclor	>100~>100	>100	>100	>100

ABPC' : ampicillin-resistant

終末濃度 1~1/16 MIC になるよう S-1006 を加えて培養した。*E. coli* 感染 5 時間後にカバースリップを取り出し、Saline G で洗浄した後、メタノール固定して Giemsa 染色を行い光学顕微鏡で観察した。

II. 成績

1. S-1006の試験管内抗菌力

S-1006 の試験管内抗菌力を 22 菌種 18~51 臨床分離株に対し CFTM, CTM, CFIX および CCL のそれと比較検討した (Table 1)。

S-1006 の *S. aureus* 49 株に対する MIC_{80} は $3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} が $100 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM, CFIX および CCL よりはるかに優れており, CTM と同程度であったが若干耐性株が多かった。MRSA 48 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $>100 \mu\text{g/ml}$ で比較薬剤と同様ほとんど抗菌力を示さなかった。CNS 48 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で CFTM および CFIX よりも 3 管よかったが CTM より劣った。*S. pyogenes* 50 株に対する S-1006 の抗菌力は強く, その MIC_{80} は $<0.013 \mu\text{g/ml}$ で CTM, CFIX および CCL より優れ, CFTM と同等であった。*S. pneumoniae* 22 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $<0.013 \mu\text{g/ml}$ で比較薬剤中最も優れた抗菌力であった。*E. faecalis* および *E. faecium* に対する S-1006 の抗菌力は他の経口セフェム剤と同様にほとんど抗菌力を示さなかった。

R (bla) plasmid を保有する *E. coli* CS 2 51 亜株に対する S-1006 の MIC_{80} は, $0.78 \mu\text{g/ml}$ で CCL より優れていたが, CFTM, CTM および CFIX より 1 管劣った。*K. pneumoniae* 50 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で, CCL より優れ CFTM のそれと同程度であったが, CFIX には及ばなかった。*P. mirabilis* 48 株に対する MIC_{80} は CFIX が最も優れ, S-1006 は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で CCL より 2 管よかった。*P. vulgaris* 35 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM と同程度であり CTM および CCL よりはるかに優れていた。*M. morgani* 48 株に対する S-1006 の MIC_{90} は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で比較薬剤中最もよかった。*P. rettgeri* 27 株に対する S-1006 の MIC_{80} は, $3.13 \mu\text{g/ml}$ で CFTM, CTM および CCL よりはるかに優れ, CFIX と同程度であった。*C. freundii* 50 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で, 比較薬剤中最もよかったが耐性株がみられた。*E. cloacae* および *P. aeruginosa* に対する S-1006 の MIC_{80} はともに $100 \mu\text{g/ml}$ で他の比較薬剤同様抗菌力はみられなかった。*P. cepacia* 33 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で CFIX に次いでよく, CTM および CCL よりも優れていた。*X. maltophilia* および *A. calcoaceticus* に対する S-1006 の MIC_{80} はともに $100 \mu\text{g/ml}$ で, 比較薬剤と同様抗菌力はみられなかった。ABPC 耐性 *H. influenzae* 18 株に対する S-1006 の MIC_{80} は $0.05 \mu\text{g/ml}$ と強く, CFTM および CFIX と同等, CTM および CCL より優れた抗菌力であった。

嫌気生菌 *B. fragilis* 38 株に対する S-1006 の MIC_{80} は比較薬剤中最もよかったが, $50 \mu\text{g/ml}$ と弱かった。

2. S-1006 のペニシリン結合蛋白に対する親和性

S-1006 と CFTM の *S. aureus* 209P の主要 PBP_s に対する結合親和性を比較すると Fig. 1-a のとおり S-1006 は PBP 1, 2, 3 に対しいずれも CFTM より強い親和性を示した。特に PBP2 に対する親和性が強くその ID_{50} は, $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. pneumoniae* 13n の PBP_s に対しても S-1006 は, PBP 1, 2, 3 および 5 に対し強い親和性を示しその ID_{50} 値は CFTM のおよそ 1/2 濃度であった (Fig. 1-b)。*E. coli* NIHJ JC-2 の PBP_s に対する結合親和性は PBP 3 に強く, 次いで 1A に強い親和性がみられた。その ID_{50} 値はそれぞれ <0.1 および $0.23 \mu\text{g/ml}$ であり, CFTM よりも 1A に対する親和性が強かった (Fig. 1-c)。*P. vulgaris* 33 の PBP_s に対する結合親和性は, PBP 1A と 3 に強くその ID_{50} 値はともに $<0.1 \mu\text{g/ml}$ で特に CFTM に比べ 1A に強い親和性を示した (Fig. 1-d)。*P. aeruginosa* PAO1 の PBP_s に対する S-1006 の結合親和性は, Fig. 1-e のごとく 1A, 3a に強く CFTM と同程度であった。

3. 各種 β -lactamase に対する S-1006 の安定性

PCase 型 β -lactamase すなわち RICHMOND 分類 II b, III (TEM), IVb および V 型酵素に対し Fig. 2-a のとおり S-1006 は, III (TEM) および IV b 型にわずかに水解されたが II b および V 型には全く水解されなかった。CEPase 型 β -lactamase す



PBP _s	ID_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	
	S-1006	Cefteram
1	0.35	2.5
2	0.1	>12.5
3	1.9	9.8
4	>12.5	>12.5

Fig. 1-1. Affinity for PBP_s

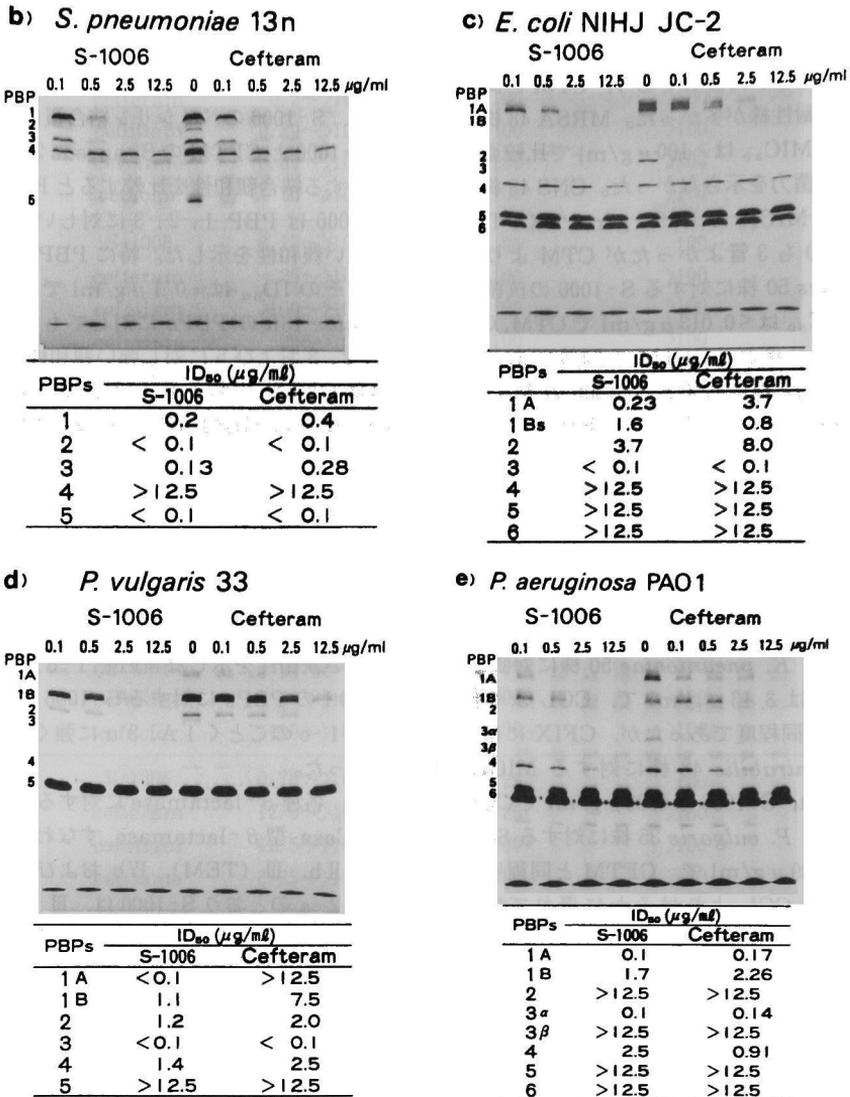


Fig. 1 - 2. Affinity for PBPs

なわち Ia および Ic 型酵素に対し CCL は CER より高い相対 Vmax を示したが、S-1006 は Ic 型酵素にのみ水解され、その CER に対する相対水解率は 12% であった (Fig. 2-b)。

4. S-1006 と血清補体との協力的殺菌作用

E. coli NIHJ JC-2 の増殖に影響を与えない最高の補体量 (0.5 units/ml) とヒト血清に 5 時間後の生菌数が接種菌数と変わらない S-1006 (0.3 $\mu\text{g/ml}$) を共存させると、Fig. 3 のとおり薬剤単独よりその生菌数は、3 時間後で約 1/100 に、5 時間後には約

1/1000 に減少した。しかし 24 時間後には再増殖により薬剤添加群と変わらなかった。

マウス培養 M Φ に感染させ、5 時間後には Fig. 4-a のごとく食菌された菌細胞は M Φ 内で増殖し、M Φ を破壊して遊出する像が見られた。これに対し 1 MIC (0.39 $\mu\text{g/ml}$) の S-1006 が共存すると Fig. 4-b のとおりフィラメント化した菌体はよく食菌消化され、大きな食空胞が認められた。S-1006, 1/2 MIC 存在下でも Fig. 4-c のごとくフィラメント化した細胞をよく食菌消化していた。1/4 MIC の S-1006

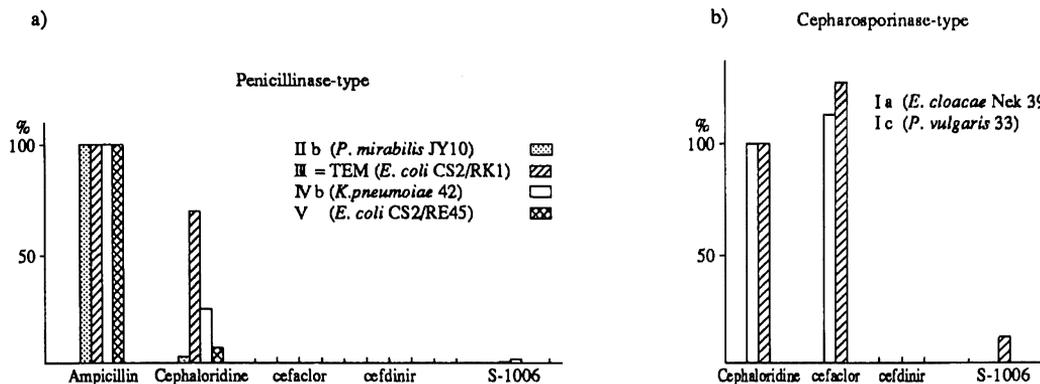


Fig. 2. Stability to β -lactamases

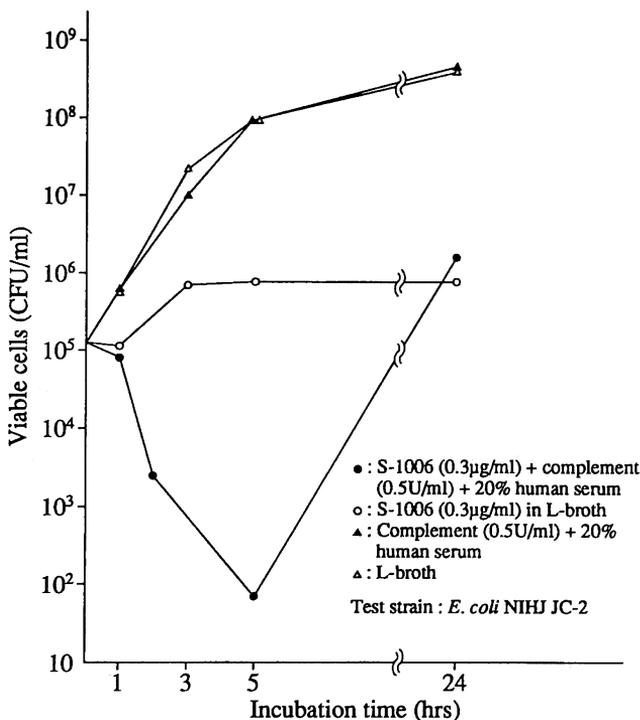


Fig. 3. Synergy of bactericidal effect with serum complement

存在下では M Φ の殺菌力よりも *E. coli* の増殖力の方がやや優勢になり (Fig. 4-d), 1/8 および 1/16 MIC の S-1006 存在下では, M Φ に食菌された菌細胞の細胞内増殖により M Φ が破壊された (Fig. 4-e, 4-f)。

III. 考 察

S-1006 のグラム陽性菌に対する抗菌特性は, *S. aureus* および CNS に対する抗菌力が CFTM, CFIX および CCL よりかなり強く CTM と同程度であるが, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* には,

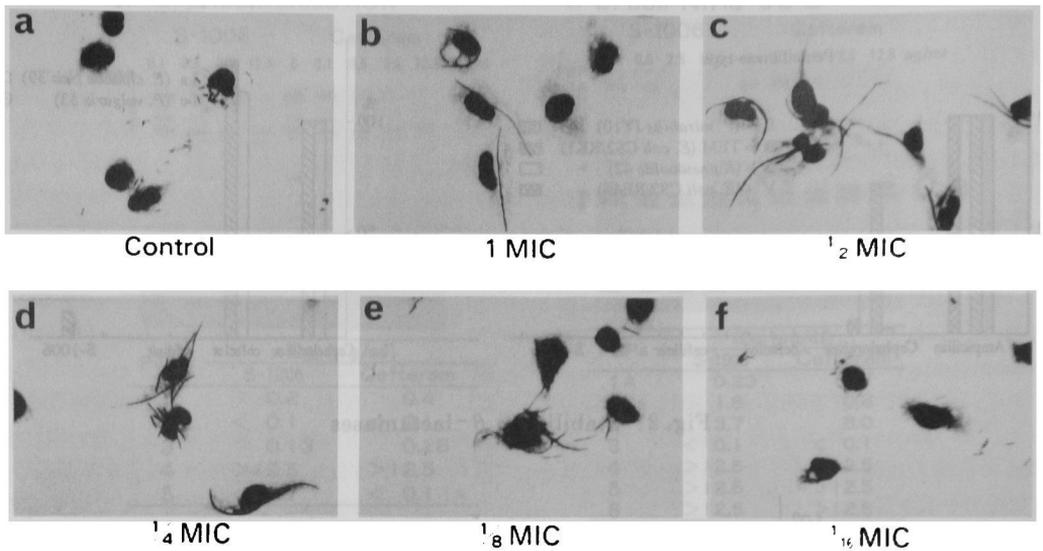


Fig. 4. Synergy of bactericidal effect with mouse culture macrophages

CFTM とともに他の経口セフェム剤より優れ、最も強い抗菌力である。グラム陰性菌に対してもおしなべて良好で、CCL および CTM より優れ、CFIX には及ばないものの、CFTM とは同等である。ABPC 耐性 *H. influenzae* に対する S-1006 の MIC は全株 $0.05 \mu\text{g/ml}$ で抑え、CFTM とともに最も優れた抗菌力である。S-1006 を含めすべての経口セフェム剤は MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* および *X. maltophilia* には抗菌力を見いだせない。

本剤がグラム陽性菌にも陰性菌にも平均して強い抗菌力を示すのは、作用点である PBP の結合親和性が高いためであると考えられる。特に *S. aureus* においては、必須と考えられている PBP 2 に対する結合親和性が高い点が挙げられる。またグラム陰性菌では PBP 1A と 3 に対して高い親和性を持つのが本剤の特徴である。

S-1006 は Ic 型酵素を除く他の β -lactamase に安定である。Ic 型酵素に多少水解されるにもかかわらず、*P. vulgaris* に対し強い抗菌力を示すのは、その臨床分離株の多くは β -lactamase 産生量が低いことと本剤が PBP に高い親和性を持つためと考えられる。Ia 型 β -lactamase を産生する *E. cloacae* に対し抗菌力が弱いのは、酵素により加水分解されるのではなく、トラッピングによるためと推察される。

S-1006 は血清補体との協力作用が強いので、その

体内動態が良ければ優れた新経口セフェム剤となろう。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) Soratt R G : Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *Escherichia coli* K12. Proc. Nat. Acad. USA, 72: 2999~3003, 1975
- 3) 横田 健, 関口令子, 東 映子: Cefmenoxime (SCE-1365) の各種 β -lactamase およびペニシリン結合蛋白質に対する親和性とその抗菌力との関係。Chemotherapy 29 (S-1): 32~41, 1981
- 4) Ross GW, O'CALLAGHAN CH : β -lactamase assay. Methods Enzymol. 43: 69~85, 1975
- 5) Nozawa R T, Yokota T : Inhibition by glucocorticoids and cholera toxin of the conditional growth of poorly adherent mononuclear phagocytes of newborn hamster liver and lung (hormonal control of macrophage growth). Cell. Physiol. 100: 351~364, 1979

S-1006, the active form of S-1108 : its *in vitro* antibacterial activity

Kyoko Kuwahara-Arai and Takeshi Yokota*

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

*Present affiliation : Juntendo Medical College of Nursing

S-1108 is an oral cephem antibiotic of the estertype. The MIC₈₀ values of S-1006 the active form of S-1108, were 3.13, >100, 12.5, <0.013, <0.013, >100, >100, 0.78, 3.13, 0.39, 0.39, 6.25, 100, 100, 0.05 and 50 μ g/ml against *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *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 aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides fragilis*, respectively.

S-1006 manifested stronger binding affinity than did ceftoram to PBPs of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *P. vulgaris*.

S-1006 was stable to various types of β -lactamases, except for the I_c type of cephalosporinase.

S-1006 manifested marked synergy of its bactericidal effect with serum complement. Living cells of *E. coli* NIHJ JC-2 were well engulfed and digested by mouse-cultured macrophages with more than 1/2 the MIC of S-1006.