

合成ペニシリンに関する細菌学的研究 補遺

中 沢 昭 三・山 岸 由 紀 子

京都薬科大学微生物学教室

(昭和 37 年 12 月 28 日受付)

本論文の要旨は昭和 37 年 6 月 8 日東京都市センターに於ける第 10 回日本化学療法学会並びに昭和 37 年 11 月 25 日と歌山に於ける第 10 回日本化学療法学会中日本支部総会にて発表した。

はじめに

Phenoxyethyl penicillin, Dimethoxyphenyl penicillin に続いて Phenoxypropyl penicillin, Aminobenzyl penicillin, そして Methylphenylisoxazolyl penicillin と次々に新合成ペニシリンが登場して来たが、この辺で一度これら合成ペニシリンをペニシリン G を対照として全く同一条件のもとで比較検討するのも必要と思われる。今回、細菌学的基礎見地より 2, 3 の検討を行なつたので、その成績について報告する。

実験に使用した標準のペニシリン G および合成ペニシリンは次の様な力価を有している。

PC-G ; Penicillin G	1,600 u/mg
PE-PC ; Phenoxyethyl penicillin	1,468 u/mg
DP-PC ; Dimethoxyphenyl penicillin	905 mcg/mg
PP-PC ; Phenoxypropyl penicillin	1,414 u/mg
AM-PC ; Aminobenzyl penicillin	789 mcg/mg
MPI-PC ; Methylphenylisoxazolyl penicillin	850 mcg/mg

1. 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

人血清ならびに pH の影響を *St. aureus* 209-P 株による抗菌力で調べた。その成績は第 1, 2 表に示される。

即ち、最も血清の影響を受け抗菌力の減少を来すものは MPI-PC > PP-PC = PE-PC > PC-G > DP-PC = AM-PC の順で、また pH の方は培地の酸性～アルカリ側までの範囲内で全く抗菌力に無影響であつたのは AM-PC だけ 1 つであり、アルカリ側で抗菌力の増強を来したのは DP-PC のみであつた。その他の合成ペニシリンは何れもペニシリン G と同様、酸性側で抗菌力の増強が認められ、特にその変化の激しいのは MPI-PC > PC-G > PE-PC > PP-PC の順となつてい

2. 溶液の安定性

ペニシリン G および 5 種合成ペニシリン 100 mcg/cc 溶液 (滅菌蒸留水) を 27°C, 37°C に

9 日間保存し、毎日その力価の減少を比較検討した。その成績は第 1, 2 図に示される如くである。

第 1 表 抗菌作用に及ぼす人血清の影響
感受性 (mcg/cc)

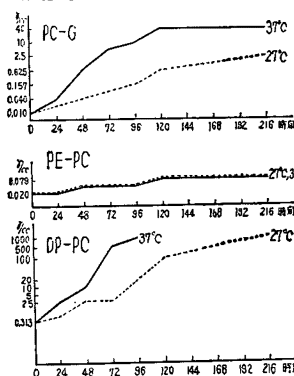
薬 剤	対 照	20% 血清加	50% 血清加
PC-G	0.009	0.019	0.019
PE-PC	0.019	0.078	0.078
DP-PC	0.625	0.625	0.625
PP-PC	0.039	0.156	0.156
AM-PC	0.039	0.039	0.039
MPI-PC	0.156	1.25	1.25

試験菌 *St. aureus* 209-P

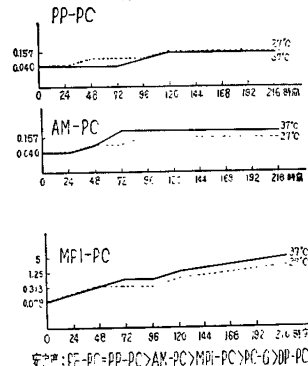
第 2 表 抗菌作用に及ぼす pH の影響

	培地 pH	感受性 (mcg/cc)		培地 pH	感受性 (mcg/cc)
PC-G	6	0.019	PP-PC	6	0.039
	7	0.078		7	0.078
	8	0.078		8	0.078
PE-PC	6	0.039	AM-PC	6	0.078
	7	0.078		7	0.078
	8	0.157		8	0.078
DP-PC	6	0.625	MPI-PC	6	0.039
	7	0.625		7	0.313
	8	0.175		8	0.625

第 1 図 合成 PC-G 溶液の安定性 (27°C)



第 2 図 (27°C)



安定性: PE-PC > PP-PC > AM-PC > MPI-PC > PC-G > DP-PC

即ち、この図から PE-PC と PP-PC 両者は殆んど同程度に非常に安定で、次で AM-PC, MPI-PC の順となり、更に PC-G, DP-PC の順に安定性が悪くなっている。

3. 溶血レンサ球菌感染マウスの治療実験

Streptococcus hemolyticus S₂₃ (伝研保存株) に対する試験管内抗菌力を実験用チオグリコール酸塩培地を用いた液体希釈法にて測定した結果、PC-G 0.0005 mcg/cc, PE-PC および PP-PC 共に 0.004 mcg/cc, AM-PC 0.002 mcg/cc, DP-PC 0.03 mcg/cc, MPI-PC 0.01 mcg/cc の感受性が得られた。

そこでこの溶血菌を体重 19~20 g の均一にそろえた 1 群 10 匹の ddN マウス腹腔内に $1,000 < D_{50}$ (10% 血清ブイオン培養菌) を接種し (この場合接種菌量が非常に多いのは薬剤の効果が余り良く出ると各薬剤間の差異を調べるのが困難となるため故意に治療効果を悪くしたのである。), 感染後 7 時間後より治療を開始し 7, 13, 24, 29 時間後、計 4 回にわたりペニシリン G および 5 種合成ペニシリン何れも 1 回 250 mcg づつを皮下に投与し、以後 10 日間観察を続けた。その成績は第 3 図に示される如くで、試験管内抗菌力が一番劣っている DP-PC が 30%, PC-G, MPI-PC が 20%, その他の合成ペニシリン AM-PC, PE-PC, PP-PC は何れも 10% の生存率を示した。然しながらこれらの成績から見れば溶血レンサ球菌感染マウスの治療効果に対しては、ペニシリン G および合成ペニシリン間に余り大きな差異は認められないと思われる。

4. 試験管内耐性獲得状態

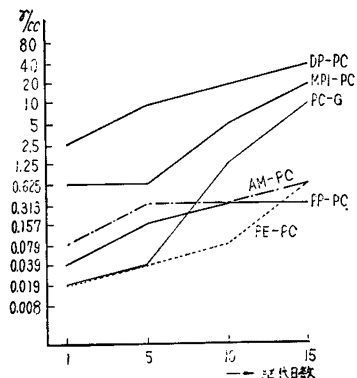
a) ペニシリン G 感受性ブドウ球菌の各種合成ペニシリンに対する耐性獲得状態

教室保存の *St. aureus* 209-P 株ならびに *St. aureus* 寺島株の 2 株を用いて PC-G 及び 5 種合成ペニシリンに対する試験管内増量の継代法により 37°C, 24 時間を 1 世代として耐性獲得実験を行なった。その成績は第

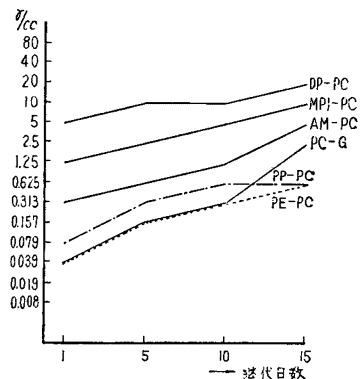
4, 5 図に示される如くで、合成ペニシリンの耐性獲得状態は何れもペニシリン G と比較して著しくゆるやかな上昇曲線を示している事は注目すべきである。

また AM-PC については *Shigella flexneri* 2a 及び *Salmonella typhi* などのグラム陰性菌についても検討した。その成績は第 6 図に示され如くである (この場合の継代日数は 30 日である)。

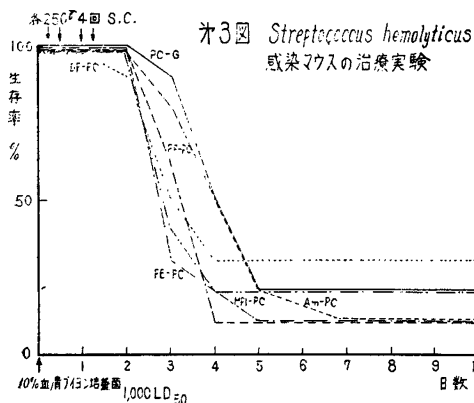
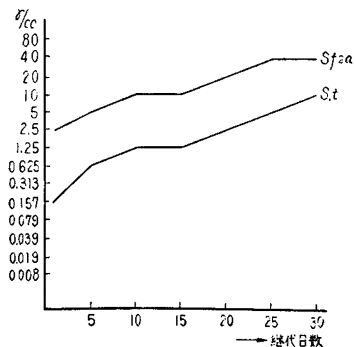
第 4 図 合成 PC に対する *St. aureus* 209-P 株の耐性獲得状態



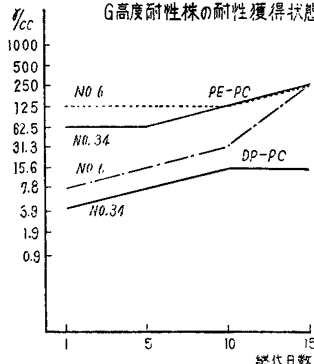
第 5 図 合成 PC に対する *St. aureus* 寺島株の耐性獲得状態



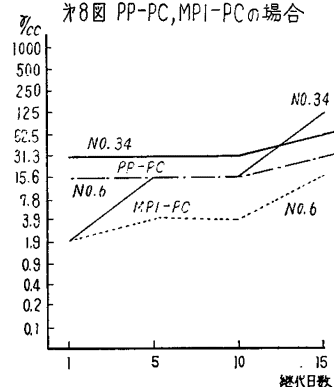
第 6 図 AM-PC に対する *Sh. flexneri* 2a 及び *S. typhi* の耐性獲得状態



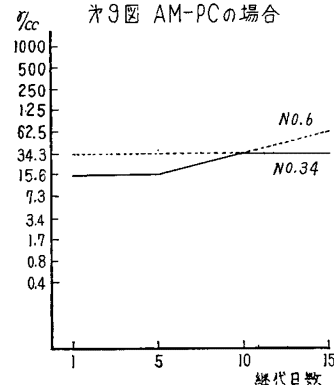
カ7図 PE-PC, DP-PCに対するペニシリンG高度耐性株の耐性獲得状態



カ8図 PP-PC, MPI-PCの場合



カ9図 AM-PCの場合



第3表 合成 PC 間の Cross resistance (その 1)

合成 PC		PC-G	PE-PC	DP-PC	PP-PC	AM-PC	MPI-PC
菌 種	原 株	0.039	0.039	2.5	0.079	0.079	0.157
	ブドウ球菌 209 P 株						
	PC-G 耐性菌	20	5	10	10	40	20
	PE-PC 耐性菌	0.157	0.625	10	0.625	0.625	2.5
	DP-PC 耐性菌	0.313	0.313	10	0.625	0.625	1.25
	PP-PC 耐性菌	0.313	0.157	5	0.625	1.25	0.625
	AM-PC 耐性菌	0.157	0.157	5	1.25	0.625	1.25
	MPI-PC 耐性菌	0.157	0.157	5	0.313	0.625	40
ブドウ球菌・寺島株	原 株	0.079	0.079	5	0.079	0.157	1.25
	PC-G 耐性菌	1.25	0.625	20	1.25	2.5	10
	PE-PC 耐性菌	0.313	0.313	20	0.625	2.5	5
	DP-PC 耐性菌	0.313	0.157	10	0.313	0.625	2.5
	PP-PC 耐性菌	0.625	0.313	10	0.625	1.25	5
	AM-PC 耐性菌	0.625	0.313	20	1.25	1.25	10
	MPI-PC 耐性菌	0.625	0.313	10	0.313	1.25	10

註：数字は感受性 mcg/cc を示す。

第4表 (その 2)

合成 PC		PC-G	PE-PC	DP-PC	PP-PC	AM-PC	MPI-PC
菌 種	ブドウ球菌 209 P 株						
	PC-G 耐性菌	512	128	4	128	512	128
	PE-PC 耐性菌	4	16	4	8	8	16
	DP-PC 耐性菌	8	8	4	8	8	8
	PP-PC 耐性菌	8	4	2	8	16	4
	AM-PC 耐性菌	4	4	2	16	8	8
	MPI-PC 耐性菌	4	4	2	4	8	256
	ブドウ球菌・寺島株						
	PC-G 耐性菌	16	8	4	16	16	8
	PE-PC 耐性菌	4	4	4	8	16	4
	DP-PC 耐性菌	4	2	2	4	4	2
	PP-PC 耐性菌	8	4	2	8	8	4
	AM-PC 耐性菌	8	4	4	16	8	8
	MPI-PC 耐性菌	8	4	2	4	8	8

註：数字は耐性度を倍数で示す。

b) 患者分離のペニシリンG高度耐性病原ブドウ球菌の各種合成ペニシリンに対する耐性獲得状態

患者より分離された Coagulase 陽性の病原ブドウ球菌の中でペニシリンGに対し非常に高度 (100 mcg/cc の感受性) な耐性を有する Penicillinase 陽性菌株 No. 6, No. 34 2 株を用いて上記 (a) と同様、各種合成ペニシリンに対する耐性化の傾向を比較した。その成績は第7, 8, 9図に示される。即ち患者分離の PC-nase 陽性のペニシリンG高度耐性株の諸種合成ペニシリンに対する耐性獲得状態は、ペニシリンG感受性菌株の場合と大きな差異はなく、その耐性獲得状態は極めて徐々であり、ペニシリンGに於て見られる様な段階的な上昇曲線

は認められない。

5) 合成ペニシリン間の交叉耐性 (Cross resistance)

前記 (a) に於て得られたところの *St. aureus* 209-P 株および *St. aureus* 寺島株 2 株の PC-G ならびに 5 種合成ペニシリンそれぞれの耐性株を用いて、これら 6 種類の薬剤間の交叉耐性を調べてみた。その成績は第3表および第4表に総括される。即ち第3表は寒天平板希釈法での感受性 mcg/cc で示され、第4表は原株の感受性を 1 とした場合のそれぞれの耐性度を倍数で示した表である。

この成績から PC-G と各種合成ペニシリン間、或は合成ペニシリン相互間には完全な交叉耐性が認められる。

(但し、この場合は *in vitro* で PC-nase とは無関係にペニシリンに対し耐性獲得した菌株での実験である)。

5種の合成ペニシリンの中で DP-PC だけは特に交叉耐性の表われ難いものの様である。

次に私共は前記 (b) の実験に於て得られた、患者分離の PC-nase 陽性のペニシリン G 高度耐性株の各種合成ペニシリン耐性獲得菌株を用いて、これと同様な交叉耐性の検討を行なっており、次の機会に報告する。

む す び

新しく登場した合成ペニシリン5種類をペニシリン G を対照として、全く同一条件のもと細菌学的な基礎問題を 2, 3 比較検討したところ、抗菌作用に及ぼす人血清、pH の影響並びに安定性に於ては各合成ペニシリン間には種々の差異が認められた。然しながら溶血レンサ球菌感染マウスの治療実験に於てはペニシリン G, 更に各合成ペニシリン間にその感染防禦効果の差異は殆んど認め

られなかつた。

また試験管内に於けるブドウ球菌の耐性獲得状態は何れの合成ペニシリンもペニシリン G の時に見られた如き段階的な上昇は認められず、その耐性化はやや困難と思われる。

この傾向はペニシリン G 感受性菌株であつても、ペニシリン G 高度耐性株 (ペニシリナーゼ陽性) であつても両者間に差異はない。

試験管内で上昇したこれらペニシリン G あるいは合成ペニシリン間、また合成ペニシリン相互間には強弱の差はあるが完全な交叉耐性が認められる。

稿を終るに臨み、本研究に協力された京都薬科大学微生物学教室 西 教雄、中塩英子、下間優子の諸君に厚くお礼申上げる。