

# Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin のブドウ球菌に対する抗菌作用

五島 瑛智子・丹羽 千鶴子・桑原 章 吾

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 38 年 8 月 8 日受付)

Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin (MCI-PC) は、他の合成ペニシリンと同様 6-Amino penicilanic acid から誘導されたペニシリン誘導体で、各種のグラム陽性菌に対し強い増殖阻止力を示し、とくに耐性ブドウ球菌にも有効であることを特徴とする<sup>1,2)</sup>。我々は病巣より分離した *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* および健康皮膚面より分離した *Staphylococcus epidermidis* について MCI-PC の抗菌力をしらべたので、その成績の概要を報告する。

## 実験材料および方法

### 1) 供試薬剤

	略号
Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin	(MCI-PC)
Phenoxyethyl penicillin	(PE-PC)
Phenoxypropyl penicillin	(PP-PC)
Dimethoxyphenyl penicillin	(DMP-PC)
Methyl phenyl isoxazolyl penicillin	(MPI-PC)
Amino benzyl penicillin	(AB-PC)
Penicillin G	(PC-G)

### 2) 試験菌株

<i>Staphylococcus aureus</i>	50 株
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50 株
以上東邦大学病院中央検査室にて分離。	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	73 株

### 3) 感受性試験方法および判定

表 1 *Staphylococcus aureus* 50 株の感受性分布

最小発育* 阻止濃度	MCI- PC	PE- PC	PP- PC	DMP- PC	MPI- PC	AB- PC	PC-G
100<		8	4			16	28
50		6	2			4	5
25		3	4			6	3
12.5		5	7				1
6.25		1	2			2	
3.12		2	4	16		9	2
1.56		5	10	34		2	5
0.78		7	4		13	1	1
0.39	36	3	6		28		2
0.19>	14	10	7		9	10	3

数字は株数

\* PC-G のみ units/ml, 他は mcg/ml

培地は Heart infusion agar (栄研) を用い、各薬剤を 100 mcg/ml~0.19 mcg/ml まで倍数希釈によりそれぞれの濃度は無菌的に加えて平板とし、これを 16 分画し、各菌株を普通ブイヨンに 18~20 時間培養した菌液を 1 白金耳量づつ割線、37°C に 24 時間培養した後完全に発育を阻止する最低濃度を感受性値とした。試験法の詳細は腸菌法に従っている。

## 実験成績および考察

### 1) *Staphylococcus aureus* の感受性 (表 1)

MCI-PC に対する *Staphylococcus aureus* の感受性は一般に高く、28% (14 株) は最小発育阻止濃度 (以下、MIC とする) が 0.19 mcg/ml 以下で、あとの 72% (36 株) は 0.39 mcg/ml で発育を阻止される。使用した株の中には PC-G, AB-PC, PE-PC, PP-PC などに耐性の株もあり、また Tetracycline, Streptomycin などに耐性の株も含まれているが、MCI-PC に対してはすべての株が感受性を示し、他の合成ペニシリン、および抗生物質との交叉耐性はみとめられなかつた。また抗菌力の程度は合成ペニシリンの中、もつとも低濃度で抗菌力を発揮する MPI-PC とほぼ同程度であつた。

### 2) *Staphylococcus epidermidis* の感受性 (表 2)

病巣由来の 50 株における感受性は、MIC が 0.78 mcg/ml~1.56 mcg/ml の株が 6 株ある点が黄色種と異なるが、大部分の株は 0.19 mcg/ml 以下のものが 24% (12 株)、0.39 mcg/ml が 64% (32 株) で、*Staphylococcus aureus* の感受性とほぼ同様の分布を示す。また他の薬剤耐性に関係なくすべての株が感受性であることも黄色種の菌株群と同様であつた。

健康皮膚面より分離した *Staph. epidermidis* では MCI-PC に対する感受性が 0.19 mcg/ml のものは 1 株もなく、0.39 mcg/ml~3.12 mcg/ml の範囲に分布し、*Staph. aureus* および同じ *Staph. epidermidis* でも病巣由来の菌株群よりも MIC がやや高くなる傾向がみられた。またこの群においては PC-G の感受性が他の群と異なり、高度耐性株はみとめられず、MCI-PC よりも低濃度で発育を阻止される株がかなりみとめられた。

以上、MCI-PC は *Staphylococcus* に対し強い抗菌力を示し、0.39 mcg/ml 以下で大部分の株が発育を阻止され、この成績は SMITH<sup>1)</sup> (0.2~0.9 mcg/

ml), NAYLER<sup>2)</sup> (0.1~0.5 mcg/ml), KNUDSEN<sup>3)</sup> (0.1~0.25 mcg/ml) などの報告とはほぼ一致する。また SMITH らは他の合成ペニシリンとの比較において MCI-PC は DMP-PC の 5~10 倍の抗菌力を有し、他の isoxazolyl penicillin すなわち 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl penicillin (MPI-PC) および 5-methyl-3-*p*-chlorophenyl-4-isoxazolyl penicillin とはほとんど同程度の抗菌力であるという成績を示しており、我々の実験でも MCI-PC は MPI-PC と同じ位の MIC を示し、DMP-PC とは MCI-PC の方が 10 倍以上の抗菌力を示すことが明らかである。

実験した菌株の中病巣由来の菌株では黄色種と表皮種との間に感受性の大きな差はみとめられないが、表皮種の中でも健康皮膚面由来の菌株群は、病巣由来の菌株群に較べ PC-G に対する感受性が異なり、高度耐性株は 73 株中 1 株もなく感受性株が大部分である。そして MCI-PC に対しては病巣由来の表皮種群に較べ感受性がやや低い点が注目された。

Penicillinase の影響について SMITH らの成績では、Penicillinase 非産生の *Staph.* の PC-G に対する感受性が MCI-PC より高いが、我々の病巣分離株においてはその傾向はみとめられなかつた。しかし健康皮膚面由来の *Staph. epidermidis* において、PC-G 耐性の株が少く、おそらくこれらは Penicillinase 非産生と考えられ、この中の 24 株は MCI-PC より PC-G に対する感受性が高かつた。また SMITH, NAYLER は MCI-PC の抗菌力は菌の Penicillinase 産生性と関係なく、したがって Penicillinase を産生する PC-G 耐性の菌株にも Penicillinase 非産生の株と同様の抗菌力を示すことを報告している。PC-G, AB-PC のように Penicillinase によつて不活化される Penicillin およびその誘導体の間でも *Staph. aureus* に対する抗菌作用が必ずしも平行しない場合もあるが<sup>4)</sup>、我々の試験菌株中、PC-G, AB-PC, PE-PC, PP-PC など多少とも Penicillinase に対して不安定なものに対して耐性を示す株が、MCI-PC にはすべて感受性であることから MCI-PC は DMP-PC, MPI-PC と同様 Penicillinase に対してきわめて安定であると考えられる。

### 結 論

・ MCI-PC は Tetracycline, Streptomycin, PC-G およ

表 2 *Staphylococcus epidermidis* の感受性分布

最小発育 阻止濃度	病巣由来菌株 50 株							健康皮膚面由 来菌株 73 株	
	MCI- PC	PE- PC	PP- PC	DMP- PC	MPI- PC	AB- PC	PC-G	MCI- PC	PC-G
100<		2				8	8		
50		3	2			2	4		
25		4	2			7	7		
12.5		5	3			3	6		
6.25		3	2			6	5		2
3.12		3	1	12		8	2	4	13
1.56	3	9	6	37		1	4	13	3
0.78	3	3	9	1	3	2	2	12	8
0.39	32	7	12		14	4	6	44	22
0.19>	12	11	13		33	9	6		24

数字は株数

\* PC-G のみ units/ml, 他は mcg/ml

び PE-PC, PP-PC, AB-PC などに耐性の株も含めすべての *Staphylococcus* 菌株に対し強い抗菌力を示し、90% は 0.39 mcg/ml 以下で発育を阻止された。したがって他薬剤との交叉耐性はみられず Penicillinase の影響もうけないものと推察される。

*Staph. epidermidis* の中、健康皮膚面分離の菌株群では病巣由来の菌株群より感受性がやや劣る傾向がみとめられた。

終りに実験の試料について御援助いただいた日本抗生物質学術協会および明治製菓株式会社にあつく御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) SMITH, J. T., J. M. T. HAMILTON-MILLER & R. KNOX: Biochemistry of isoxazolyl penicillin and Penicillinase. *Nature*, 195: 1300~1301, Sept. 1962.
- 2) NAYLER, J. H. C., A. A. W. LONG, D. M. BROWN, P. ACRED, G. N. ROLINSON, F. R. BATCHELOR, SHIRLEY STEVENS & R. SUTHERLAND: Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to Penicillinase (BRL. 1921). *Nature*, 195: 1264~1267, Sept. 1962.
- 3) KNUDSEN, E. T., D. M. BROWN & G. N. ROLINSON: A new orally effective penicillinase-stable penicillin-BRL. 1621. *Lancet*. ii, 632~634, Sept. 29, 1962.
- 4) STEWART, G. T., H. M. T. COLES, H. H. NIXON & R. J. HOLT: "Penbritin": an oral penicillin with broad-spectrum activity. *Brit. Med. J.* July 22, 200~206, 1961.