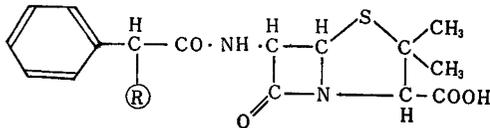


速 報

Carbenicillin(α -Carboxybenzyl Penicillin) の作用機序に関する一考察

大越正秋・名出頼男・川村 猛
 鈴木恵三・川上 隆・長久保一朗
 慶大泌尿器科教室

Carbenicillin (α -Carboxybenzyl penicillin) は、ampicillin と比較すると下記の構造式の R が、amino- から carboxyl- に替っただけのものであるが、腸管壁



の透過性が失なわれ、また ampicillin 耐性株の多くのものが、感受性群に入ってしまう。腸管透過性の問題はさて置いて、ampicillin, carbenicillin 両薬剤の細菌に対する作用の差が、何によるかと言う点について、われわれの得た基礎的な成績を基にして、若干の考察を加えて見た。

まず ampicillin 耐性株 7 株を選んで、その株の示す耐性と、産生される β -lactamase (penicillinase) の活性を、両薬剤を substrate として測定し比較した。

Ampicillin 高度耐性菌中、高い酵素活性を示したも

のは *Proteus mirabilis* 533, *Rettgerella* 743 の 2 株のみであつたが、この 2 株の耐性は penicillin 耐性 marker を持つ R 因子の感染によるものであり、大腸菌 K-12 株に混合培養により容易に移る。勿論この耐性化した大腸菌 K-12 は、ampicillin 高度耐性であり、 β -lactamase 産生能も強い。そこで、この 7 株の carbenicillin に対する態度はと言うと、前記 2 株の R 因子耐性菌を除き carbenicillin 感受性が高い。またこれらの菌の β -lactamase は、carbenicillin に対し、やはり R 因子感染菌においてのみ高い活性を示すが、水解速度は、われわれの実験条件においては ampicillin/carbenicillin=1/10 位であつた。このことは、carbenicillin が水解酵素に対し比較的安定なのか、あるいは、異常に大きい Km (Michaelis-Menten constant) を有するか、いずれかであろう。

これらの data を基にして言えることは、ampicillin 耐性株には、2 種類あり、一方は R 因子感染菌であり、高い β -lactamase 活性を示すものであり、他方は、酵素活性低く、おそらく、薬剤の菌体内への透過性が低いことが主な耐性機序であると考えられるものである。Carbenicillin は前者に対しては全く無効であるが、後者に対しては非常に有効な薬剤として働く。そこで、この両者の抗菌 spectrum の差は、一応(作業仮説として)菌の permeability barrier を通り易いか否かにかかってくるように思われる。この仮説の証明のためには、radioactive compound を用いた実験が必要で、これが成功しない限り結論は出せないが、両薬剤共感性菌に働かせた場合、容易に溶菌を起さしめ得ることから考え、菌体内における target とか、作用機序に関しては、差がないと考えるべきであろう。これらの点に関して

Table 1 Levels of resistance and β -lactamase activity

| Strain | MIC (γ /ml) | | β -lactamase activity (unit/mg protein)* ³ | |
|--|---------------------|---------------|---|-------------------|
| | ampicillin | carbenicillin | ampicillin | carbenicillin |
| <i>Citrobacter</i> 208 | 100 | 2.5 | 1.1 | ND** ⁴ |
| <i>Klebsiella</i> 343 | 2,000 | 25 | 0.5 | <0.5 |
| <i>Cloaca</i> 402 | 100 | 5 | 2.2 | ND |
| <i>Proteus mir.</i> 533 | 4,000 | 2,000 | 1,140 | ND |
| <i>Morganella</i> 620 | 250 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| <i>Rettgerella</i> 743 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | ND |
| <i>E. coli</i> K-12/R743 * ¹ | 4,000 | 4,000 | 2,800 | 270 |
| <i>Prot. mir.</i> PM-1/R743 * ² | 4,000 | 4,000 | 1,750 | 245 |

*¹ *E. coli* K-12 received Rpc from *Rettgerella* 743

*² *Prot. mirabilis* PM-1 received Rpc from *Rettgerella* 743

*³ Enzyme activity was measured according to Perret (Nature, 174, 1012, 1954)

*⁴ not done

は、材料が手に入り次第さらに実験を進める予定である。

G. N. & SUTHERLAND, R: New semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocanea* Nature 215: 25~30, 1967.

文 献

ACRED, P.; BROWN, D. M.; KNUDSEN, E. T.; ROLINSON,

A PROBABLE MECHANISM OF ACTION OF CARBOXYBENZYL
PENICILLIN (CARBENICILLIN)

MASAAKI OHKOSHI, YORIO NAIDE, TAKESHI KAWAMURA, KEIZO SUZUKI,
TAKASHI KAWAKAMI & ICHIRO NAGAKUBO

Department of Urology, School of medicine, Keio University, Tokyo

Strains highly resistant to ampicillin were investigated for their sensitivity to carbenicillin and β -lactamase activity employing ampicillin and carbenicillin as substrates. Among them two strains were found infected with R factor carrying penicillin resistance marker and potent to produce highly active penicillinase (β -lactamase). These two strains and *E. coli* K-12 or *Proteus mirabilis* PM-1 received R factor (R_{pc}) are highly resistant to carbenicillin. However, penicillinase produced by these organisms hydrolyze carbenicillin at much slower rate than ampicillin. Other strains investigated were sensitive to carbenicillin and found producing less penicillinase though they were highly resistant to ampicillin.

Ease of entry of the drug through accessibility barrier of bacteria is proposed as advantage of carbenicillin over ampicillin.