

## 新しい経口用合成 Penicillin-carbenicillin indanyl sodium に関する細菌学的評価

大槻雅子・西野武志・岡崎京子・戸田正人・中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

## はじめに

1971年米国 Pfizer 社で開発された carbenicillin indanyl sodium は半合成 penicillin, carbenicillin の  $\alpha$ -carboxylic acid の indanyl ester で、酸安定性であり胃では分解されず経口投与後腸管から吸収され、加水分解され carbenicillin を生じ、carbenicillin として尿中に排泄される。一方、遊離した indanol は直ちにグルクロン酸抱合および硫酸抱合され腎から排泄される<sup>1)</sup>。

Carbenicillin indanyl sodium は白色のやや吸湿性のある結晶性粉末で水に易容である。化学名を N-(2-carboxy-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3, 2, 0] hepto-6-yl)-2-phenyl malonamic acid, 1-(5-indanyl) ester, mono sodium salt といい、構造式は右上に示すとおりであり、分子式  $C_{26}H_{25}N_2NaO_6S$ 、分子量 516. 55 の物質である。

本物質の急性毒性はマウス経口投与では  $\Delta$  で 4550 mg/kg、静脈投与 238 mg/kg、皮下投与で 1510 mg/kg の  $LD_{50}$  値を示している<sup>2)</sup>。また本物質はグラム陽性菌に対して CBPC より試験管内抗菌力が大きいことが報告されている<sup>3)</sup>。

今回、私どもはこの carbenicillin indanyl sodium (indanyl carbenicillin, I-CBPC) の細菌学的評価を既知 carbenicillin (CBPC)<sup>4)-8)</sup> を比較薬剤として検討を行い、2, 3 の知見を得たので報告する。

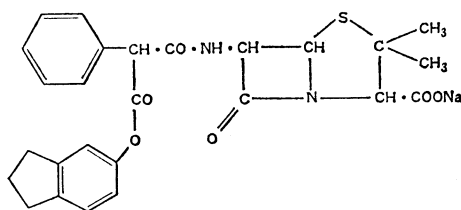


Table 1 Antibacterial spectrum

a) Gram-positive bacteria

Test strain	I-CBPC	CBPC	5-indanol
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P-JC	0.19	0.78	>100
" Smith	0.39	1.56	>100
" Terajima	1.56	3.12	>100
" Neumann	0.39	1.56	>100
" E-46	0.78	3.12	>100
" No. 80	50	25	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.12	6.25	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.19	0.39	>100
" Cook	0.78	1.56	>100
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	100	>100
<i>Streptococcus viridans</i>	50	100	>100
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type I	0.78	0.78	>100
" type II	0.78	0.78	>100
" type III	0.39	0.78	>100
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.022	0.09	>100
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	6.25	6.25	>100
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	1.56	0.78	>100
<i>Bacillus anthracis</i>	0.39	0.78	>100
<i>Clostridium tetani</i>	0.39	0.39	>100
<i>Clostridium perfringens</i>	0.19	0.78	>100

MIC ( $\mu$ g/ml)

Table 2 Antibacterial spectrum  
b) Gram-negative bacteria

Test strain	I-CBPC	CBPC	5-indanol	
<i>Escherichia coli</i> NIH-JC	6.25	6.25	>100	耐性ブドウ球菌 No.80株の場合には I-CBPC 50, CBPC 25 $\mu\text{g/ml}$ という感受性を示した。レンサ球菌群の <i>faecalis</i> , <i>viridans</i> については I-CBPC 50 $\mu\text{g/ml}$ , CBPC 100 $\mu\text{g/ml}$ と感受性を示さなかった。グラム陰性の大腸菌の場合 I-CBPC, CBPC とともに 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、ほとんどの菌が 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示したが緑膿菌については2株とも100あるいは>100 $\mu\text{g/ml}$ という成績であった。5-Indanol はグラム陽性球菌・桿菌, グラム陰性桿菌いずれに対しても >100 $\mu\text{g/ml}$ を示した。  CBPC と 5-indanol の併用効果 CBPC と 5-indanol の併用により協力効果が現われるか否かを heart infusion ブイヨン培地を用いる液体希釈法 (chequer board titration method) により37°C, 81時間培養後の MIC で求めた。 <i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC, <i>Escherichia coli</i> NIH JC-2, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12 の3株について検討し
" NIH	3.12	3.12	>100	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6.25	3.12	>100	
<i>Salmonella typhi</i> T-287	1.56	1.56	>100	
" O-901	0.78	0.78	>100	
<i>Salmonella paratyphi</i> A	3.12	3.12	>100	
" B	6.25	6.25	>100	
<i>Salmonella enteritidis</i>	25	25	>100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.56	1.56	>100	
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	3.12	3.12	>100	
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	3.12	6.25	>100	
" Komagome	12.5	25	>100	
<i>Shigella boydii</i> EW-28	3.12	3.12	>100	
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	1.56	1.56	>100	
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	6.25	6.25	>100	
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	1.56	1.56	>100	
<i>Proteus morganii</i> Kono	6.25	6.25	>100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	100	100	>100	
" NC-5	>100	>100	>100	

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

#### 実験方法および実験成績

I-CBPC, CBPC および I-CBPC のエステル部分の 5-indanol の教室保存のグラム陽性球菌・桿菌, グラム陰性桿菌に対する試験管内抗菌力 MIC( $\mu\text{g/ml}$ )を日本化学療法学会感受性測定法により求めた。レンサ球菌群, 肺炎球菌, ジフテリア菌については10%馬血液加 heart infusion 寒天培地を用いて37°C, 18時間後の MIC を, 嫌気性菌群の破傷風, ガス壊疽菌にはチオグリコール酸塩培地を用いて 37°C, 48 時間後の MIC を求めた。その成績は Table 1,2 に示されるように, I-CBPC は既知 CBPC 同様, グラム陽性球菌・桿菌, グラム陰性桿菌に対して有効であり, その抗菌力は penicillin 感受性ブドウ球菌の場合 I-CBPC は 0.19~1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CBPC は 0.78~3.12  $\mu\text{g/ml}$  に感受性を示し, penicillin

た結果は Table 3, 4, 5 に示すとおりで, いずれの菌株においても CBPC と 5-indanol の間に協力作用は認められなかった。

#### 臨床分離株に対する感受性分布および感受性相関

臨床的に分離されたブドウ球菌50株, 大腸菌33株, 変形菌33株および緑膿菌54株に対する感受性分布を日本化学療法学会感受性測定法により求めた。その成績は Table 6, 7, 8, 9 に示すとおりである。

ブドウ球菌の場合, I-CBPC では 0.19~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 多くは 12.5~50  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を示した。CBPC では 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  附近にピークを有していた。

大腸菌の場合, I-CBPC は 0.78~>100  $\mu\text{g/ml}$  に, CBPC は 1.56~>100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, とともにピークは

Table 3 Combination effect of CBPC and 5-indanol

*Staph. aureus* 209-P.JC

		CB PC (mcg/ml)									5-indanol alone
		3.12	1.56	0.78	0.39	0.19	0.09	0.045	0.022	0.011	
5-indanol (mcg/ml)	1600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	200	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	100	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	50	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	25	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	12.5	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	6.25	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
CB PC alone		—	—	—	+	+	+	+	+	+	+

Table 4 Combination effect of CBPC and 5-indanol

*E. coli* NH JC.2

		CB PC (mcg/ml)									5-indanol alone
		50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19	
5-indanol (mcg/ml)	1600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	200	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	100	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	50	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	25	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	12.5	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
	6.25	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
CB PC alone		—	—	—	+	+	+	+	+	+	+

Table 5 Combination effect of CBPC and 5-indanol

*Pseudomonas aeruginosa* No.12

		CB PC (mcg/ml)									5-indanol alone
		400	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	
5-indanol (mcg/ml)	1600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	400	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	200	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	100	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	50	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	25	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	12.5	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	6.25	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
CB PC alone		—	—	—	—	+	+	+	+	+	+

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

a) *Staph. aureus* 50 strains

Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)								
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50
I-CBPC	1	4	4	2	2	7	12	7	11
CBPC				3	8	8	18	13	

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

b) *E. coli* 33 strains

Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)								
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
I-CBPC	1		2	12	11	1			6
CBPC		1		11	10	5			6

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

c) *Proteus* group 33 strains

Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)				
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5
I-CBPC		26	7		
CBPC	8	22	2	1	

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

d) *Pseudomonas aeruginosa* No.12 54 strains

Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)								
	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	$\geq 800$
I-CBPC	1	1			1	10	30	9	2
CBPC		2		1	2	18	25	5	1

6.25  $\mu\text{g/ml}$ にあった。 $>100 \mu\text{g/ml}$ を示す株がI-CBPC, CBPCとも6株認められた。

変形菌の場合、I-CBPCは1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$ , CBPC 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ともに1.56  $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する1峰性の山を示した。

緑膿菌の場合にはI-CBPCは3.12~ $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ , CBPC 6.25~ $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ に広く分布し、 $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ を示す株はI-CBPCで2株, CBPCで1株認められた。

これらの場合の感受性相関を検討するとTable 10, 11, 12, 13に示されるとおりである。ブドウ球菌の場合MIC値が低い所ではCBPCに比べI-CBPCのほうが感受性が良好であるが、高い所では相関関係が認められる。大腸菌, 変形菌, 緑膿菌についてはいずれの場合にもI-CBPCとCBPCの間に相関関係が認められた。

#### 細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに対する安定性

Penicillin 耐性の臨床分離 *Staphylococcus aureus* No. 13株および penicillin, cephalosporin 耐性の *Escherichia coli* No. 24株の菌体から硫酸分画により抽出した $\beta$ -lactamaseに対する両薬剤の安定性を検討した。 $\beta$ -lactamaseの各希釈液に薬剤を2  $\mu\text{g/ml}$ となるように加え、37°C, 30分接触させた後100°C 1分の熱処理により $\beta$ -lactamaseを不活化し、*Bacillus subtilis* PCI 219株を検定菌としたcup法により、残存力価を求めた。その成績はFig. 1, 2に示すとおりで、ブドウ球菌から抽出した $\beta$ -lactamaseに対しては酵素の10240倍希釈では安定であったがそれ以上の酵素濃度では壊されていきI-CBPCは1280倍, CBPCは80倍で完全に薬剤は壊され、不活化された。大腸菌から抽出した $\beta$ -lactamaseには酵素の6400倍希釈では安定であったが、800倍希釈では両薬剤とも完全に不活化されてしまった。

#### 細菌の増殖曲線に及ぼす影響

*Staphylococcus aureus* 209-PJC株を試験菌として細菌の増殖曲線に及ぼすI-CBPCとCBPCの影響を検討した。Brain heart infusion ブイヨン培地で37°C, 18時間培養液をbrain heart infusion ブイヨン培地で $10^{4-5}$  cells/mlに希釈後37°Cで培養を始め、 $10^6$  cells/mlに達したとき薬剤をMIC濃度作用を中心としてその2倍, 4倍,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{4}$ 濃度作用させた。以後1, 2, 4; 6, 8, 24時間後の生菌数を求めた。その成績はFig. 3, 4に示すとおりである。I-CBPCにおいては、 $\frac{1}{4}$  MIC (0.045  $\mu\text{g/ml}$ ) ~ 4 MIC (0.78  $\mu\text{g/ml}$ )の濃度を作用させた場合6時間

後まではほとんど同程度の殺菌作用が認められ、24時間後には $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$  MIC濃度作用で、菌の増殖が認められたがそれ以上の濃度作用させたものは24時間後でも菌の増殖は抑制された。CBPCにおいては $\frac{1}{4}$  MICに相当する0.19  $\mu\text{g/ml}$ の作用では静菌的、それ以上の濃度で薬剤作用8時間後まで濃度に応じた殺菌的な作用が認められた。この場合においても $\frac{1}{2}$  MIC, MIC濃度で8時間

Table 10 Cross sensitivity of I-CBPC and CBPC

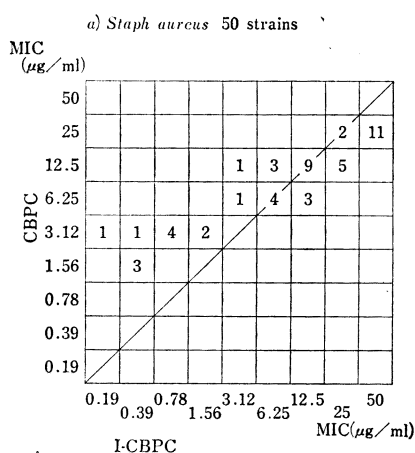


Table 11 Cross sensitivity of I-CBPC and CBPC

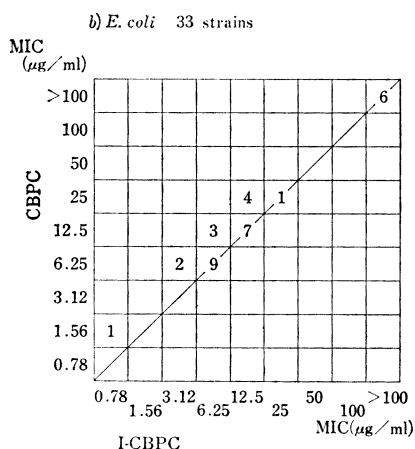


Table 12 Cross sensitivity of I-CBPC and CBPC

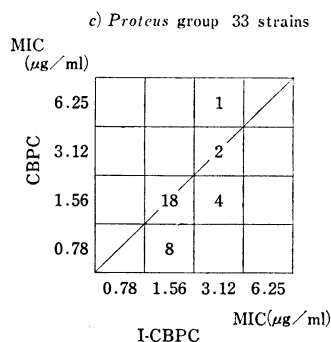
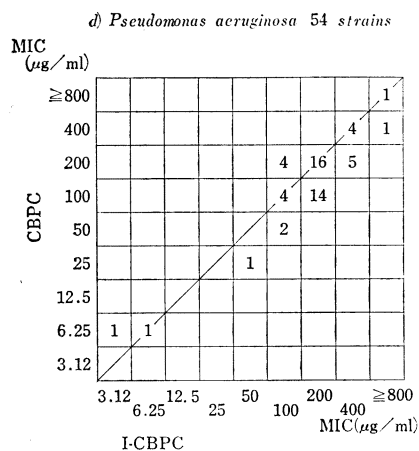
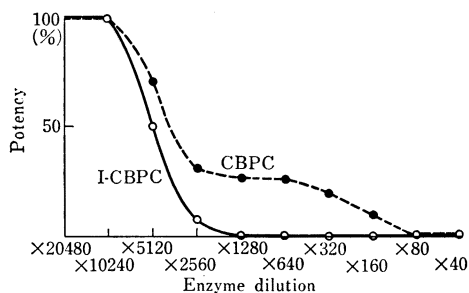
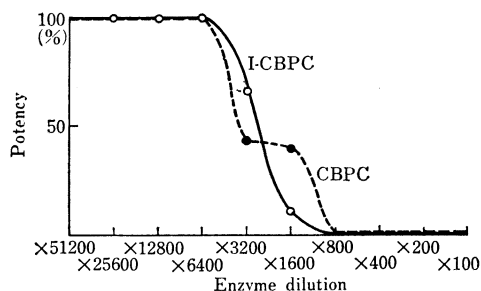


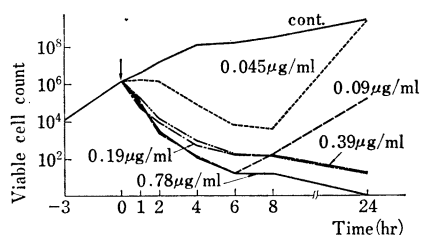
Table 13 Cross sensitivity of I-CBPC and CBPC

Fig.1 Stability of I-CBPC to  $\beta$ -lactamase  
*Staph. aureus* No.13

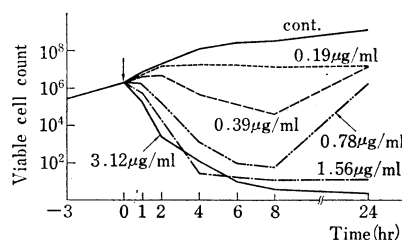
目まで殺菌作用がみられていたものが24時間後には菌が増殖してきていた。それ以上の濃度を作用させた場合に

Fig.2 Stability of I-CBPC to  $\beta$ -lactamase  
*E. coli* No.24Fig.3 Bactericidal effect of I-CBPC against *Staph. aureus* 209-PJC

Brain heart infusion broth

Fig. 4 Bactericidal effect of CB-PC against *Staph. aureus* 209-PJC

Brain heart infusion broth



は24時間後でも菌の増殖は認められなかった。

殺菌作用の強さ

*Staphylococcus aureus* 209-PJC 株を試験菌とした場合の殺菌作用の強さを石炭酸係数測定法に準じて求めた。1000  $\mu$ g/ml, 500  $\mu$ g/ml, 250  $\mu$ g/ml, 125  $\mu$ g/ml の薬剤各 10 ml に石炭酸係数測定用ブイヨン培地37°C, 24時間培養菌を1 mlずつ添加20°Cに保ち、菌液添加2.5, 5,

10, 15 分後に白金耳で 1 öse とり、後培養用バイオンに移殖する。37°C, 48時間培養後の菌の増殖の有無を判定し、菌が増殖してきた場合を+, 増殖がみられなかった場合を-で示した。その成績は Table 14 に示されるとおり、I-CBPC では 250 µg/ml 2.5 分の作用で菌の増殖はみられず、125 µg/ml 作用 5 分で菌は増殖し、10 分では増殖がみられなかった。CBPC の場合には 1,000 µg/ml 15 分作用でも殺菌されず 48 時間後には菌の増殖を認めた。

#### マウス実験的感染症に対する治療効果

*Escherichia coli* NIH 株, *Proteus mirabilis* 1287株, *Pseudomonas aeruginosa* No.12 株について ddyS 系 mouse 17±1g 1群10匹を用いて検討した。

##### a) 大腸菌に対する治療効果

*Escherichia coli* NIH 株を普通寒天培地で37°C, 20時間培養を行い普通バイオン培地に浮遊させ10%ガストリックムチンと等量混合し、この 0.25 ml をマウスの腹腔内に接種 ( $7.3 \times 10^7$  cells/mouse 8LD<sub>50</sub>) した。治療群は菌攻撃 2 時間後に 1 回 50 mg/mouse ~ 3.12 mg/mouse 経口投与し、1 週間観察した。その成績は Fig. 5, 6 に示すとおりである。無処置群は 1 日目ですべて死亡している。I-CBPC 50 mg/mouse 投与で 100%, 25 mg/mouse で 90%, 12.5 mg/mouse で 70%, 6.25 mg/mouse で 30%, 3.12 mg/mouse で 20% の延命効果が得られた。一方, CBPC 投与群では 50 mg/mouse で 100%, 25 mg/mouse で 90% と I-CBPC と変らないが、12.5 mg/mouse で 30%, 6.25 mg/mouse, 3.12 mg/mouse では 20% という延命効果が得られた。

Table 14 *Staph. aureus* 209-PJC

Drug (µg/ml)		Time (min.)			
		2.5	5	10	15
I-CBPC	1000	—	—	—	—
	500	—	—	—	—
	250	—	—	—	—
	125	+	+	—	—
CBPC	1000	+	+	+	+
	500	+	+	+	+
	250	+	+	+	+
	125	+	+	+	+

##### b) 変形菌に対する治療効果

*Proteus mirabilis* 1287株を普通寒天培地で37°C, 20時間培養後普通バイオン培地に浮遊させる。10%ガストリックムチンと等量混合し、この 0.25 ml をマウス腹腔内に接種 ( $1.8 \times 10^8$  cells/mouse, 2LD<sub>50</sub>) した。治療群は菌攻撃 2 時間後 1 回 25 mg/mouse ~ 3.12 mg/mouse 経口投与し、1 週間観察した。その成績は Fig. 7, 8 に示すとおりで、無処置群は 2 日以内に全て死亡、I-CBPC 投与群では 25 mg/mouse で 100%, 12.5 mg/mouse, 6.25 mg/mouse で 80%, 3.12 mg/mouse で 30% の延命効果を、CBPC 投与群では 25 mg/mouse で 100%, 12.5 mg/mouse で 70%, 6.25 mg/mouse で 30%, 3.12 mg/mouse で 20% の延命効果が得られた。

##### c) 緑膿菌に対する治療効果

*Pseudomonas aeruginosa* No. 12 株を heart infusion バイオン培地で37°C, 12時間振とう培養し、この培養液を同じく heart infusion バイオン培地で  $10^{-4}$  希釈後 10%ガストリックムチンと等量混合し、この 0.5 ml をマウス腹腔内に接種 ( $2.5 \times 10^5$  cells/mouse, 10LD<sub>50</sub>) した。治療群は I-CBPC 投与群では 50 mg/mouse ~ 6.25 mg/mouse CBPC 投与群では 200 mg/mouse ~ 25 mg/mouse

Fig.5 Protecting effect of I-CBPC against experimental mice infections with *E.coli* NIH

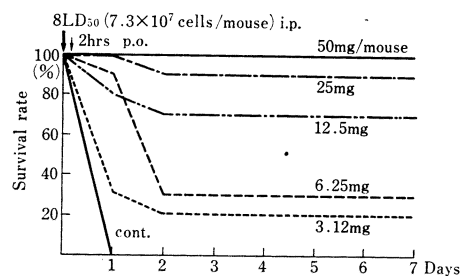


Fig.6 Protecting effect of CBPC against experimental mice infections with *E. coli* NIH

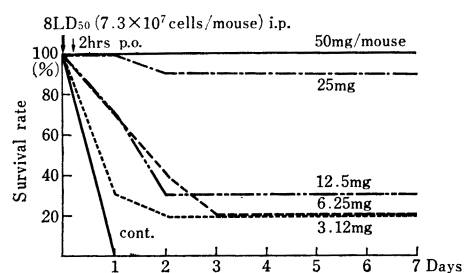
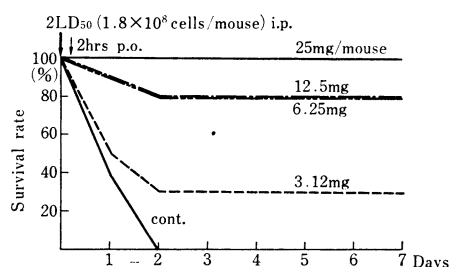
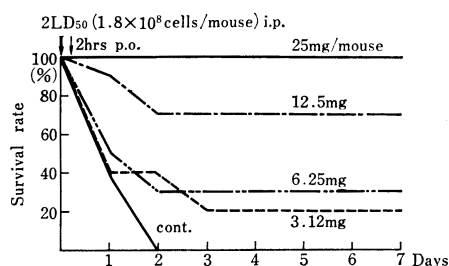


Table 15 Protecting effect of I-CBPC against experimental mice infections with *E.coli* NIH

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )*	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
I-CBPC	3.12	8.75
CBPC	3.12	10.93

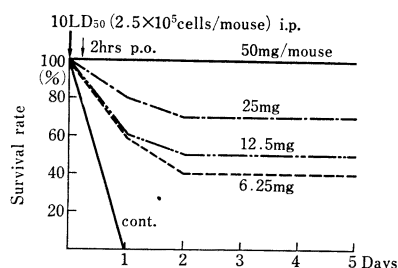
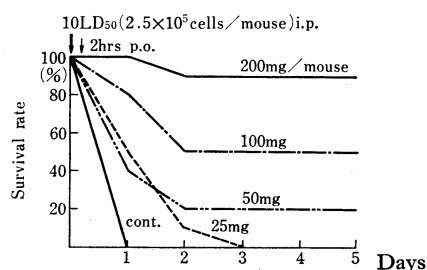
\* Heart infusion agar

Fig.7 Protecting effect of I-CBPC against experimental mice infections with *Proteus mirabilis* 1287Fig.8 Protecting effect of CBPC against experimental mice infections with *Proteus mirabilis* 1287Table 16 Protecting effect of I-CBPC against experimental mice infections with *Proteus mirabilis* 1287

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )*	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
I-CBPC	1.56	4.84
CBPC	1.56	8.12

\* Heart infusion agar

mouse 菌攻撃 2 時間後 1 回経口投与した。その成績は Fig. 9, 10 に示されるとおり, I-CBPC 50 mg/mouse で 100%, 25 mg/mouse で 70%, 6.25 mg/mouse で 40% という延命効果を示した。CBPC 投与群では 200 mg/mouse で 90%, 50 mg/mouse で 20 %, という延命効果を示し, 25 mg/mouse では 3 日以内に全て死亡した。この場合の無処置群は 1 日目ですべて死亡している。

Fig.9 Protecting effect of I-CBPC against experimental mice infections with *Pseudomonas aeruginosa* No.12Fig.10 Protecting effect of CBPC against experimental mice infections with *Pseudomonas aeruginosa* No.12Table 17 Protecting effect of I-CBPC against experimental mice infections with *Pseudomonas aeruginosa* No.12

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )*	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
I-CBPC	100	10.9
CBPC	100	90.0

\* Heart infusion agar

以上の治療効果を ED<sub>50</sub> 値で求めると Table I5,16,17 に示すとおりで, 大腸菌の場合, I-CBPC 8.75 mg/mouse, CBPC 10.93 mg/mouse となり, 変形菌では I-

CBPC 4.84 mg/mouse, CBPC 8.12 mg/mouse, 緑膿菌で I-CBPC 10.9 mg/mouse, CBPC 90.0 mg/mouse という値を示した。

### 総括ならびに考案

米国 Pfizer 社で開発された carbenicillin indanyl sodium (indanyl carbenicillin, I-CBPC) に関する細菌学的評価を既知 carbenicillin (CBPC) を比較薬剤として検討を行った。

その結果、本物質は既知 CBPC 同様にグラム陽性球菌・桿菌およびグラム陰性桿菌に対して抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力 (MIC) はブドウ球菌などのグラム陽性球菌において特に優れた成績を示した。これは I-CBPC が CBPC にくらべて脂溶性が高くより良く菌体内に取り込まれることに起因するものと思われる<sup>1)</sup>。グラム陽性桿菌およびグラム陰性菌については CBPC とほとんど同程度であった。また I-CBPC のエステル部分である 5-indanol の抗菌力についても検討したがいずれの菌にも  $>100 \mu\text{g/ml}$  と抗菌力を示さなかった。

次に CBPC と 5-indanol の間に併用効果があるか否かを検討したが、試験菌としたブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌いずれの場合にも協力作用は認められなかった。

本物質の臨床分離株に対する感受性分布および感受性相関について検討した。ブドウ球菌の場合、 $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  付近に多くの株が感受性を示し、I-CBPC においても  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  付近にピークが認められた。I-CBPC の場合、 $0.19 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に9株の感受性株が存在し、標準株の場合と同様 CBPC より感受性の高い株が認められた。大腸菌の場合、両剤は同じ様な分布を示し、 $>100 \mu\text{g/ml}$  の株が6株存在していた。変形菌、緑膿菌についても両剤は同じような分布を示した。これらの菌について感受性相関をみると、ブドウ球菌の場合 MIC 値が低い所では I-CBPC のほうが CBPC に比べ良好な成績を示したが、MIC の高い所では相関関係が認められた。大腸菌、変形菌、緑膿菌の場合にも相関関係が認められた。

次に細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対する安定性について検討したが、ブドウ球菌、大腸菌より抽出した  $\beta$ -lactamase には両剤とも不活化された。けれどもブドウ球菌から抽出した  $\beta$ -lactamase には I-CBPC のほうが不活化されやすいように思われる。

黄色ブドウ球菌の増殖曲線に及ぼす影響についてみると、I-CBPC のほうが殺菌作用が強いように思われる。すなわち、I-CBPC の場合、 $\frac{1}{4}$  MIC 添加で殺菌作用が

みとめられ、それ以上の濃度では6時間までほとんど同程度の殺菌作用がみられるのに対し、CBPC 作用の場合は  $\frac{1}{4}$  MIC 添加で静菌的、それ以上の濃度では濃度に応じた殺菌作用がみとめられた。

そしてこの殺菌作用の強さを石炭酸係数測定法を応用して検討したところ、CBPC では  $1000 \mu\text{g/ml}$ , 15分作用しても試験菌であるブドウ球菌は殺菌されなかったが、I-CBPC  $1000 \mu\text{g/ml}$ , 2.5分あるいは  $125 \mu\text{g/ml}$ , 10分作用で殺菌されていることがわかり、この実験でも I-CBPC の殺菌作用の強さが示された。

最後のマウス実験の感染症に対する治療効果については、CBPC が本来注射用で用いられているにもかかわらず、経口投与で両剤の比較を行った。しかし  $\text{ED}_{50}$  値で比較すると大腸菌、変形菌では I-CBPC のほうが  $\text{ED}_{50}$  値で CBPC の 1.1あるいは1.7倍良好であることが判ったが、CBPC でもこれらの菌に対しては経口投与でも有効であることが認められた。一方、緑膿菌感染症においては、CBPC の経口投与は大腸菌、変形菌の場合と異なり効果は低く、I-CBPC のほうが CBPC の8.2倍の治療効果を示した。これらの感染症に対しては、本剤の CBPC に換算した投与量での経口治療成績と、CBPC の皮下注射での治療成績を比較検討する必要があるように思われる。

### 結 論

1) 本物質の抗菌スペクトラム、抗菌力は既知 CBPC と同様であるが、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌に関しては本物質のほうがやや強いようである。

2) 臨床分離ブドウ球菌、大腸菌、変形菌、緑膿菌に対する感受性分布および感受性相関は CBPC とほぼ同様である。

3) Penicillin 耐性ブドウ球菌、大腸菌から抽出した  $\beta$ -lactamase には不活化された。

4) 本物質のブドウ球菌に対する抗菌作用は  $\frac{1}{4}$  MIC 濃度においても殺菌的に作用することが認められた。

5) マウス実験の感染症に対する治療効果は大腸菌の場合、 $\text{ED}_{50}$  値は  $8.75 \text{ mg/mouse}$ 、変形菌の場合では  $4.84 \text{ mg/mouse}$ 、緑膿菌については  $10.9 \text{ mg/mouse}$  であり、経口投与により、比較薬剤の CBPC より優れた成績が得られた。



## 参 考 文 献

1. BUTLER, K.; A. R. ENGLISH, B. BRIGGS, E. GRALLA, R.B. STEBBINS & D. C. HOBBS : Indanyl carbenicillin: Chemistry and laboratory studies with a new semisynthetic penicillin. J. Inf. Dis. 127 (suppl.): s97~s104, 1973
2. 野口晏弘, 中村 尚, 大脇康雄, 杉本省三, 酒井健夫, 橋 正克, 白沢春之 : Carbenicillin indanyl sodium の毒性試験。Chemotherapy 23(2): 572~582, 1975
3. ENGLISH, A.R.; J.A. RETSEMA, V. A. RAY & J.E. LYNCH: Carbenicillin indanyl sodium, an orally active derivative of carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1(3): 185~191, 1972
4. KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyaneae*. Brit. Med. J. 3: 75~78, 1967
5. ROLINSON, G.N. & R. SUTHERLAND: Carbenicillin, a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1967: 609~613, 1968
6. ENGLISH, A.R.: Laboratory studies with carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1968: 482~488, 1969
7. 西田 実, 松原忠雄, 峯 靖弘, 奥井正雄, 横田好子, 五島瑳智子, 桑原章吾 : Carbenicillin に関する基礎的研究。Chemotherapy 17(7): 1095~1105, 1969
8. 中沢昭三, 小野尚子, 和島 剛, 井沢武年 : Carbenicillin に関する基礎的研究。Japn. J. Antibiotics 25(1): 21~27, 1972

## BACTERIOLOGICAL STUDIES ON CARBENICILLIN INDANYL SODIUM, A NEW ORAL SYNTHETIC PENICILLIN

MASAKO OTSUKI, TAKESHI NISHINO, KYOKO OKAZAKI,  
MASATO TODA and SHOZO NAKAZAWA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

A bacteriological evaluation was performed on carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) using carbenicillin (CBPC) as a control and the following results were obtained.

- 1) The antibacteriological spectrum of I-CBPC was similar to that of CBPC and the antibacteriological activity was slightly more potent than CBPC against *Staphylococci* and gram-positive cocci while it is almost equal to CBPC against other organisms.
- 2) The distribution and correlation of sensitivity of clinical isolates of *Staphylococci*, *E. coli*, *Proteus* species and *Pseudomonas* to I-CBPC was similar to those of CBPC.
- 3) I-CBPC was inactivated by  $\beta$ -lactamase extracted from penicillin resistant *Staphylococci* and *E. coli*.
- 4) The antibacterial activity of I-CBPC against *Staphylococci* at a concentration equivalent to one fourth of its MIC was observed to be bactericidal.
- 5) The activity of I-CBPC against experimental infections in mice caused by a variety of organisms was evaluated. The ED<sub>50</sub> values were 8.75 mg/mouse in *E. coli*, 4.84 mg/mouse in *Proteus* species and 10.9 mg/mouse in *Pseudomonas*, showing an advantage over CBPC by oral route of administration.