

臨床材料分離菌に対する Mecillinam の抗菌力について

小 酒 井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小 栗 豊 子

同附属順天堂医院中央臨床検査室

Mecillinam はグラム陰性桿菌、とくに腸内細菌に強い抗菌力を持つ penicillanic acid 誘導体である¹⁾²⁾³⁾。私どもは最近臨床材料から分離した数種の病原細菌について、本剤の抗菌力を測定し、また一部の菌株については、本剤と Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC) の抗菌力を比較したので報告する。

1. 実験材料と方法

1) 供試菌株

1975年に順天堂医院中央臨床検査室で、各種臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus faecalis* を供試した。

2) MIC 測定法

H. influenzae 以外の菌種は、Trypticase Soy Broth (BBL) で約18時間培養し、ほぼ 10^8 /ml および 10^6 /ml の菌液になるように、Trypticase Soy Broth で希釈し、これをタイピングアパラーツを用いて感受性測定用培地に接種した。*H. influenzae* の場合は、5%にヒツジ脱線維素血液を Trypticase Soy Broth に加えて加熱し、ザイツ汙過器で汙過滅菌したチョコレートブイオンに約18時間培養し、これから 10^8 /ml および 10^6 /ml 菌液を作製した。

感受性測定用培地は *Strept. faecalis* では5%にヒツジ脱線維素血液を加えた Heart Infusion Agar (栄研), *H. influenzae* ではこれをチョコレート寒天としたもの、その他の菌では Heart Infusion Agar を用いた。そして薬剤の濃度段階は $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ より2倍希釈濃度とし、培養時間、判定は化学療法学会標準法に従った。

なお対照に用いた *Staph. aureus* 209 P株の Mecillinam, ABPC, AMPC 感受性は、 10^8 /ml と 10^6 /ml の菌液を用いた場合次のようであった。Mecillinam では $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ (10^8 /ml), $12.5 \mu\text{g}$ (10^6 /ml), ABPC では $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ (10^8 /ml), $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 /ml), AMPC では $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ (10^8 /ml), $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 /ml) であった。

2. 実験結果

1) 接種菌量と Mecillinam 感受性

Table 1 に示したように、*Strept. faecalis* と *H. influenzae* では接種菌量によって MIC にそれほど大きな差は認められず、*Acinetobacter* では前2者に比べると、 10^6 /ml 菌液で MIC が $1/2$ 以下になる菌株が多いが、腸内細菌では 10^8 /ml 菌液と比べて 10^6 /ml 菌液で MIC が著しく小さくなる菌株が多い。

2) Mecillinam と ABPC, AMPC の抗菌力の比較

(1) *E. coli*

E. coli 54株に対する3剤の抗菌力を、接種菌液を 10^8 /ml とした場合と 10^6 /ml の場合を Table 2 に示したが、ABPC, AMPC では Mecillinam の場合のように、接種菌量による MIC の差は大きくない。 10^6 /ml 菌液を用いた場合の Mecillinam と ABPC, AMPC の MIC の相関を Fig. 1 に示した。Mecillinam は ABPC, AMPC に比べ強い抗菌力をもつことは明らかで、ABPC, AMPC の MIC が $\geq 200 \mu\text{g}/\text{ml}$ の菌株に対しても、Mecillinam の抗菌力はかなり強く、その60%以上が Mecillinam の $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育を阻止された。なお Fig. 1 にみられるように、ABPC の MIC $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株、AMPC の MIC $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株は、すべて Mecillinam の $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育を阻止された。

これら54株の *E. coli* の材料別の Mecillinam, ABPC 感受性は Table 3, 4のごとく、尿、咽頭粘液、膿・分泌物からの *E. coli* に ABPC 高耐性株が多いが、Mecillinam の場合は、材料による差は著明ではない。

(2) *Klebsiella*

Klebsiella 54株に対する3剤の抗菌力を Table 5 に、 10^8 /ml 菌液を用いた場合の Mecillinam と ABPC, AMPC の MIC の相関を Fig. 2 に示した。*E. coli* の場合と同様に ABPC, AMPC では菌量による MIC の変動は比較的少ない。 10^8 /ml 菌液の場合の MIC でみると、ABPC, AMPC に比べると Mecillinam の抗菌力

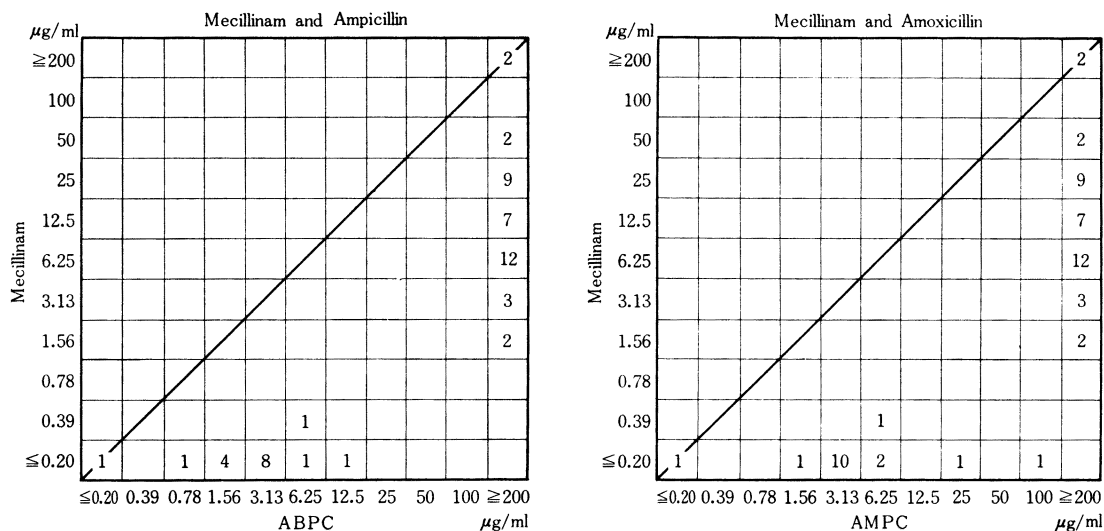
Table 1 Influence of inoculum size on MIC of Mecillinam

Bacteria	No. of strains	Inoculum size*	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
<i>E. coli</i>	108	10^8	35	9	2	2	5	4	4	2	6	1	38
		10^6	45	4	5	5	7	17	8	9	3	1	4
<i>Klebsiella</i>	108	10^8	11	13	1		2	6	3	2	3		67
		10^6	44	15	8	6	6	6	9	1	2		11
<i>Enterobacter</i>	29	10^8	2	6	4	1		1	1	1		1	12
		10^6	4	14	4	1	2		2		1		1
<i>Proteus mirabilis</i>	81	10^8			1	1	1			2	9	45	22
		10^6	6	25	16	7	3	5	2	2	1		14
<i>Proteus vulgaris</i>	27	10^8		1	1				1		2		22
		10^6	2	1	8	4	4						8
<i>Proteus morgani</i>	27	10^8	1	3			2	1					20
		10^6	6	3	4	2	1	1				1	9
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	22	10^8								9	10	3	
		10^6						1		4	10	7	
<i>Haemophilus influenzae</i>	90	10^8							1	1	2	1	85
		10^6				1			2	2	3	3	79
<i>Streptococcus faecalis</i>	54	10^8							1		1	2	50
		10^6							1		1	5	47

* We used $10^8/\text{ml}$ or $10^6/\text{ml}$ bacterial suspension for inoculating by inoculation apparatus.

Table 2 Drug-susceptibility of 54 strains of *E. coli*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
Mecillinam	10^8	15	1		1	2	2	1	1	5	1	25
	10^6	16	1		2	3	12	7	9	2		2
ABPC	10^8	1		1	2	10	1	1		1		37
	10^6	1		1	4	8	2	1				37
AMPC	10^8	1			2	4	8			1	1	37
	10^6	1			1	10	3		1		1	37

Fig. 1 Correlation of MICs of *E. coli* between Mecillinam and Ampicillin or AmoxicillinTable 3 Mecillinam-susceptibility of *E. coli* isolated from various clinical materials

Material	No. of strains	MIC (µg/ml)											
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
Urine	19	2	1	1			2	4	3	5			1
Sputum	9	2	2					2	1	2			
Pharyngeal swab	5		1					1	1	1	1		
Pus or secrete	9		2			2	1	2	1		1		
Blood	4	1	1							1			1
Spinal fluid	5	2						2	1				
Bile	2	1						1					
Feces	1*		1										
Total	54	8	8	1		2	3	12	7	9	2		2

* *E. coli* 0126 K71Table 4 Ampicillin-susceptibility of *E. coli* isolated from various clinical materials

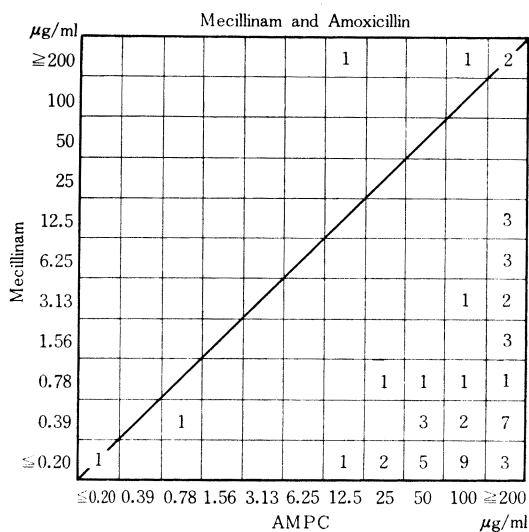
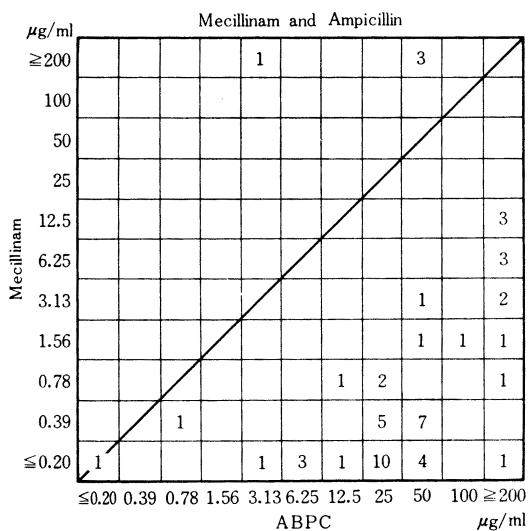
Material	No. of strains	MIC (µg/ml)											
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
Urine	19					2	1	1					15
Sputum	9	1					1	1	1				5
Pharyngeal swab	5					1							4
Pus or secrete	9					1	1						7
Blood	4						2						2
Spinal fluid	5						2						3
Bile	2				1								1
Feces	1*						1						
Total	54	1			1	4	8	2	1				37

* *E. coli* 0126 K71

Table 5 Drug-susceptibility of 54 strains of *Klebsiella*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
Mecillinam	10^8	9	11	1		1	5	2	2	2		21
	10^6	21	13	4	3	3	3	3				4
ABPC	10^8				1		2	4	2	17	16	12
	10^6	1		1		2	3	2	17	16	1	11
AMPC	10^8				1			1	2	3	13	34
	10^6	1		1				2	3	9	14	24

Fig. 2 Correlation of MICs of *Klebsiella* between Mecillinam and Ampicillin or Amoxicillin



は強く、ABPC、AMPC に高耐性の菌株の多くが、Mecillinam の12.5 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。

(3) *Enterobacter*

29株に対する3剤の抗菌力は Table 6 に、 $10^6/\text{ml}$ 菌液を用いた場合の Mecillinam と ABPC、AMPC の MIC の相関は Fig. 3 に示した。ABPC、AMPC では接種菌量による MIC の変動は著明ではない。 $10^6/\text{ml}$ 菌液の場合でみると、Mecillinam は ABPC、AMPC に比べて抗菌力は著しく強く、29株の殆どが ABPC、AMPC に耐性であるが、Mecillinam には大部分が感性と考えられる。

(4) *Proteus mirabilis*

54株に対する3剤の抗菌力は Table 7 に、 $10^6/\text{ml}$ 菌液を用いた場合の Mecillinam と ABPC、AMPC の MIC の相関は Fig. 4 に示した。ABPC、AMPC では接

種菌量による MIC の変動はそれほど大きくはない。

本菌に対しては、ABPC、AMPC も強い抗菌力を持ち、約70%は感性である。Mecillinam も本菌に強い抗菌力を持つが、ABPC、AMPC に比べてとくに強くない。

(5) *Acinetobacter calcoaceticus*

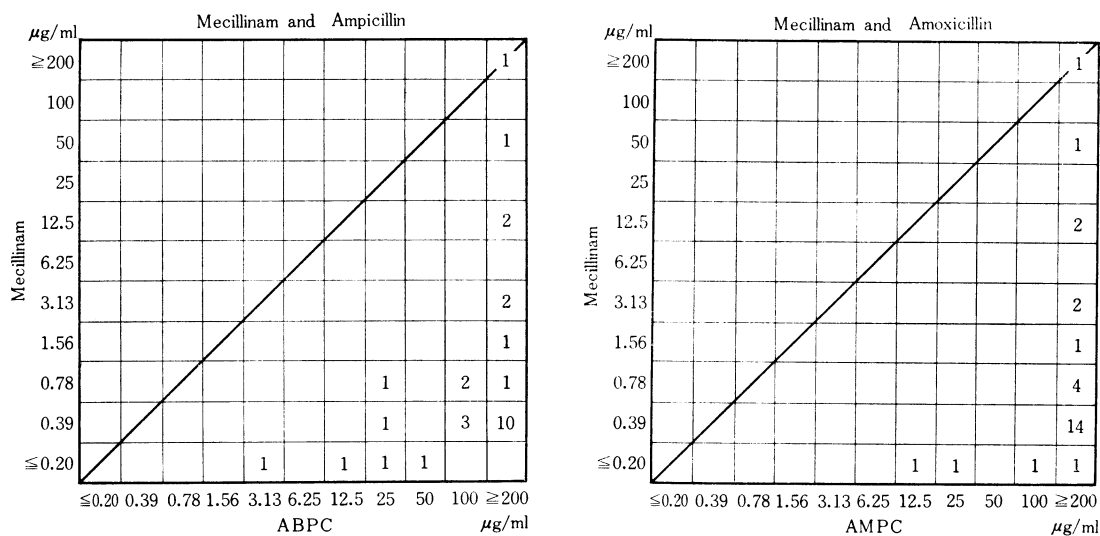
22株に対する3剤の抗菌力は Table 8 に、 $10^6/\text{ml}$ 菌液を用いた場合の Mecillinam と ABPC、AMPC の MIC の相関は Fig. 5 に示すごとくで、3剤とも本菌に対しては抗菌力は弱く、Mecillinam は ABPC、AMPC に抗菌力はやや劣る。

(6) *Haemophilus influenzae*

90株の Mecillinam と ABPC 感受性は Table 9 に示すごとくで、ABPC は本菌に強い抗菌力を示したのに対し、Mecillinam の抗菌力は非常に弱い。

Table 6 Drug-susceptibility of 29 strains of *Enterobacter*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
Mecillinam	10^8	2	6	4	1		1	1	1		1	12
	10^6	4	14	4	1	2		2		1		1
ABPC	10^8					1	1			2	3	22
	10^6					1		1	3	1	5	18
AMPC	10^8							1	1			27
	10^6							1	1		1	26

Fig. 3 Correlation of MICs of *Enterobacter* between Mecillinam and Ampicillin or AmoxicillinTable 7 Drug-susceptibility of 54 strains of *Proteus mirabilis*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
Mecillinam	10^8			1	1				1	9	25	17
	10^6	6	16	8	5	2	5	1		1		10
ABPC	10^8			6	19	13					1	15
	10^6		3	3	25	7	1		1	2		12
AMPC	10^8	1		11	26					1	1	14
	10^6	1	3	28	6	1			1	1	1	12

Fig. 4 Correlation of MICs of *Proteus mirabilis* between Mecillinam and Ampicillin or Amoxicillin

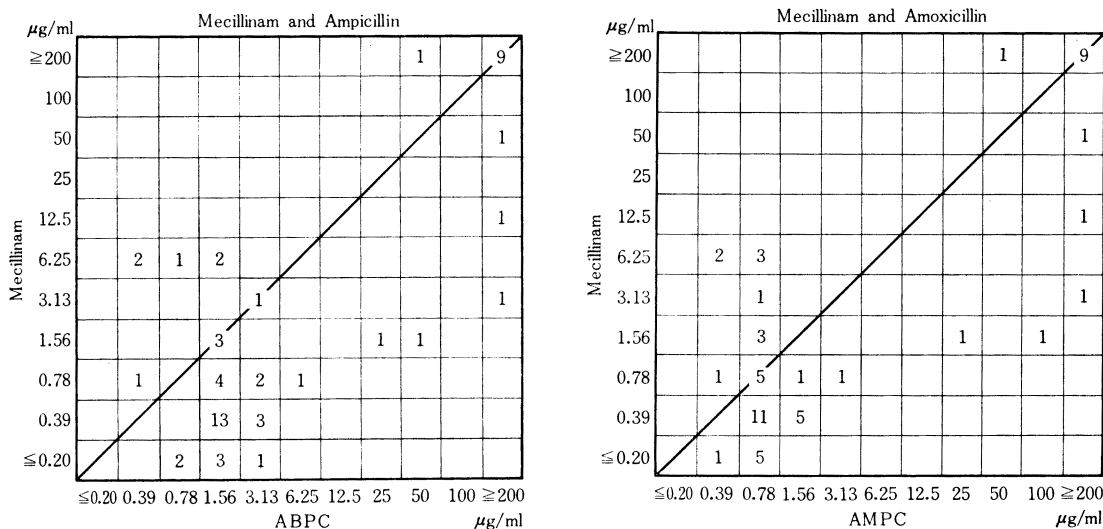


Table 8 Drug-susceptibility of 22 strains of *Acinetobacter calcoaceticus*

Drug	Inoculum size	MIC (µg/ml)										
		≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
Mecillinam	10 ⁸									9	10	3
	10 ⁶						1		4	10	7	
ABPC	10 ⁸							4	8	9		1
	10 ⁶							6	11	4		1
AMPC	10 ⁸							2	8	10	1	1
	10 ⁶							3	12	6		1

Fig. 5 Correlation of MICs of *Acinetobacter calcoaceticus* between Mecillinam and Ampicillin or Amoxicillin

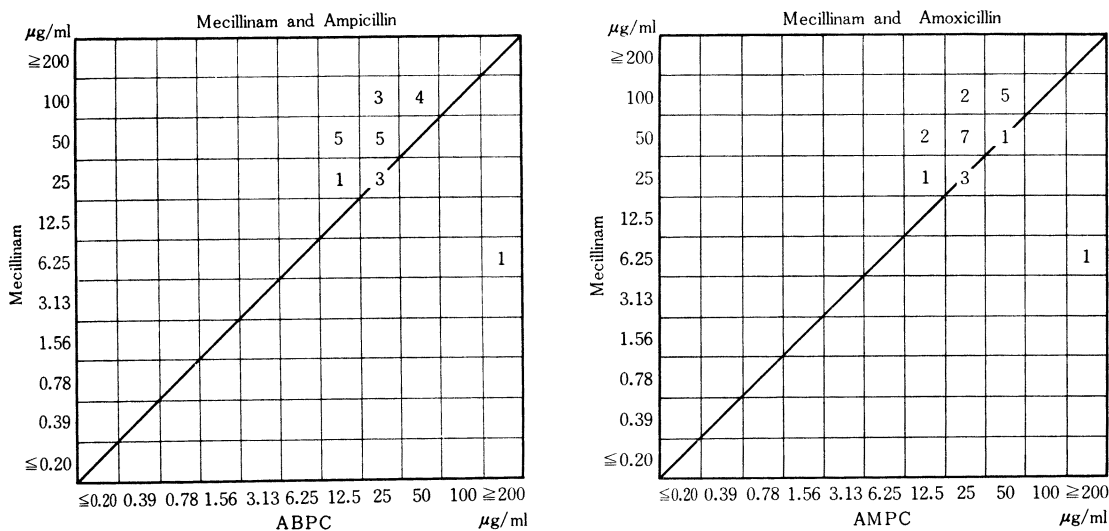


Table 9 Drug-susceptibility of 90 strains of *Haemophilus influenzae*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
Mecillinam	10^8							1	1	2	1	85
	10^6				1			2	2	3	3	79
ABPC	10^8	35	47	6	2							
	10^6	51	35	2	2							

3. 考 察

Mecillinam はグラム陽性球菌には抗菌力は比較的弱く、グラム陰性桿菌、とくに腸内細菌に強い抗菌力を持つ¹⁾²⁾といわれるので、私どもは腸内細菌を中心として本剤の抗菌力を測定し、同時に現在腸内細菌による感染に広く使用されている ABPC, AMPC とその抗菌力を比較した。

感受性測定に当って、接種菌量が少くなれば、MIC が小さくなる傾向が多くの抗生物質にみられるが、Mecillinam の場合にはその傾向がとくに腸内細菌で顕著であった。従って本剤の場合は、感受性測定に際して、通常よりも接種菌量を少くすることが提案されている。

私どもは1975年に臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*) について Mecillinam 感受性を測定し、ABPC, AMPC 感受性と比較した。これら腸内細菌にはすでに ABPC, AMPC 耐性菌が多数存在するが、Mecillinam は一般に強い抗菌力を示した。もちろん上記腸内細菌各菌属には Mecillinam 高耐性菌が認められるが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* では、ABPC, AMPC に比べて高耐性菌の割合は著しく少ない。

同じグラム陰性桿菌でも、*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *H. influenzae* に対して本剤は抗菌力が弱いことが知られている³⁾が、私ども本剤が *Acinetobacter*, *H. influenzae* に対し抗菌力が弱いことを確かめた。

なお私どもは *Strept. faecalis* についても Mecillinam の抗菌力を検査したが、既に報告されているように²⁾³⁾、

抗菌力は著しく弱い。

4. 結 論

私どもは1975年に順天堂医院中央臨床検査室で臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *H. influenzae*, *Strept. faecalis* に対する Mecillinam の抗菌力を測定し、ABPC, AMPC のそれと比較した。

1) Mecillinam の MIC は接種菌量によって著しい影響をうけ、 $10^8/\text{ml}$ 菌液を使用する場合に比べ、 $10^6/\text{ml}$ 菌液の場合は、一般に MIC が著しく大きくなる。

2) *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* の腸内細菌には、Mecillinam は強い抗菌作用を示し、*Acinetobacter*, *H. influenzae*, *Strept. faecalis* に対する抗菌力は弱い。

文 献

- 1) TYBRING, L.: Mecillinam (FL 1060), a β -amidinopenicillanic acid derivative: *in vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 (3): 266~270, 1975
- 2) NEU, H. C.: Mecillinam, a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 (5): 793~799, 1976
- 3) REEVES, D. S.; R. WISE & M. J. BYWATER: A laboratory evaluation of a novel β -lactam antibiotic Mecillinam. *J. Antimicrobial Chemotherapy* 1 (7): 337~344, 1975

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MECILLINAM
AGAINST VARIOUS PATHOGENS ISOLATED
FROM CLINICAL MATERIALS

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

We tested the antibacterial activity of mecillinam against various pathogens isolated from clinical materials in Clinical Laboratories of Juntendo University Hospital during 1975. Pathogens we used are *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus faecalis*. We also compared the antibacterial activity of this drug with ampicillin and amoxicillin.

The minimum inhibitory concentration of mecillinam is much influenced by inoculum size, so we used 10^8 /ml bacterial suspension for inoculation. This inoculum size is about 1/100 of routinely used size.

Mecillinam showed strong antibacterial activity against *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Proteus* and correlations of activity were not observed between this drug and ampicillin or amoxicillin.

The antibacterial activity of mecillinam against *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus faecalis* was rather weak.