

Lenampicillin (KBT-1585) の *in vitro* 抗菌活性の検討

中村和則・井上松久・三橋 進

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

新しい Ampicillin (ABPC) のエステル誘導体である Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) に関する抗菌活性評価を Ampicillin, Amoxicillin (AMPC), Bacampicillin (BAPC) を対照薬剤として検討を行なったので報告する。

KBT-1585 の抗菌力を表わす部分は, ABPC であるので, 以下の項目は, ABPC, AMPC とほぼ同等, しかし, BAPC より優れた成績が得られた。

- 1) 抗菌スペクトラム
- 2) 臨床分離株に対する抗菌活性
- 3) 細菌の殺菌曲線
- 4) MIC と MBC の比較

また, KBT-1585は, β -lactamase に対して ABPC や AMPC よりも安定であった。誘導性の β -lactamase 産生菌に対する本剤の誘導能は ABPC, AMPC に比べて低かった。

Lenampicillin (KBT-1585) は, 鐘紡株式会社と鳥居薬品株式会社で共同開発中の, 新しい経口 Ampicillin 誘導体で, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-(2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate hydrochloride という構造式の化合物である¹⁾。この化合物の特徴は, 腸管で水解された時, 従来のエステル体のようにアルデヒド体を形成せず, 速やかに ABPC とアセトインに代謝されることにある。今回われわれは, ABPC, AMPC, BAPC などを対照薬剤として, *in vitro* の抗菌活性, β -lactamase 産生株に対する作用について検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

KBT-1585, Bacampicillin (BAPC) は鐘紡株式会社, Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC) はピーチャム薬品株式会社, Benzylpenicillin (PCG) は明治製薬株式会社, Cephaloridine (CER) は鳥居薬品株式会社からそれぞれ分与を受けた。なお, KBT-1585 と BAPC は ABPC 換算で実験に使用した。

2. 使用菌株

抗菌スペクトラム測定には, 日本化学療法学会にて推奨された MIC 測定用標準菌株を使用した²⁾。各種病巣由来細菌は, 群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設の保存株を用いた。

3. 使用培地

感受性測定には, 主として Sensitivity Test Broth (STB,

ニッスイ), Sensitivity Disc Agar (SDA, ニッスイ) を用いた。*H. influenzae* は, hemin および NAD を各々 10 μ g/ml, 2 μ g/ml 含有する STB, SDA 培地で, *N. gonorrhoeae* は, Proteose Pepton No. 3 寒天培地 (Difco) にヘモグロビン 1%, Supplement (glucose 40g, L-glutamine 1g, cocarboxylase-Na 2mg, ferric nitrate 50mg, 100 ml 蒸留水) 1%を加えた培地で, *S. pyogenes* は, Brain Heart Infusion Broth (BHI, Difco) に 1.5% 寒天 (栄研) を加えた培地を用いた。また, 菌の希釈には, Buffered Saline Gelatin (BSG) 溶液を使用した。

4. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

日本化学療法学会標準法³⁾に準じて, 寒天平板希釈法に従った。すなわち, STB 培地で 37°C 18 時間培養した菌液を 10⁶ cells/ml になるように BSG 溶液で希釈し, その約 5 μ l をマイクロプランター (佐久間製作所, 東京) を用いて薬剤含有寒天平板に接種し, 37°C 18 時間培養後その最小発育阻止濃度 (MIC) を判定した。各被検菌の薬剤濃度に対する MIC 累積百分率を片対数グラフにプロットして, 50%および 90%の MIC 値を MIC₅₀, MIC₉₀ として表わした⁴⁾。

5. 殺菌力測定

(1) 増殖曲線に及ぼす影響

37°C 18 時間 STB 培地で培養した菌液を新しい同一培地に 5 \times 10⁴ cells/ml になるように接種し, 2 時間振盪培養後, 薬剤を 1/2 MIC, MIC, 2 MIC, 4 MIC 加え 2, 4, 6, 8, 24 時間後に生菌数を測定した。

(2) 最小殺菌濃度 (MBC) の測定

臨床分離の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis* 各 25 株を用いて, STB 培地で 37°C 18 時間培養菌液を希釈し, 2 倍系列の薬剤を含む同培地に接種した。37°C 16 時間培養後, 濁度が観察されない濃度をもって MIC とした。それぞれの希釈系列の培地の 10 μ l をマイクロプランターにて薬剤無添加の STA 培地に接種し, 37°C 18 時間培養後菌の成育の認められない最小阻止濃度を MBC とした。

6. β -lactamase に対する挙動

(1) β -lactamase に対する安定性: 各種 β -lactamase は, 当教室に保存してある精製酵素を用いた⁵⁾。各薬剤の加水分解速度は, Direct Spectrophotometric Method^{6,7)}を用い, KBT-1585, BAPC は 239 nm での吸光度の変化によって求めた。基質特異性は, Penicillinase (PCase) は PCG を, Cephalosporinase (CSase), Cefuroxime (CXase) は CER の加水分解速度を 100 とした時の相対値で表わした。なお基質は, リン酸緩衝液 (50 mM, pH 7.0) で, CER は 100 μ M 他の薬剤は 300 μ M に調整した。

(2) β -lactamase 誘導能の検討: *P. vulgaris* GN 79, *E. cloacae* GN 5797, *P. rettgeri* GN 4430 を用いた。BHI 培地で 37°C 18 時間培養の被検菌 5 ml を, 新鮮な 95 ml の同培地に接種し 37°C 2 時間振盪培養後細菌の増殖に影響のない種々の濃度の薬剤を加え, 45 分, 90 分, 180 分と経時的に 10 ml 集菌し, 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で洗浄後, 同緩衝液に懸濁し, 超音波破碎した。さらに, 4°C で 13,000 rpm \times 30 分遠心後, その上清を粗酵素液とした。酵素活性の測定は, Direct Spectro Photometric 法により行なった。基質は, CER, CET を用いて 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) 30°C で行なった。なお蛋白定量は Lowry⁸⁾ 法で測定した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

KBT-1585 の抗菌スペクトラムを, ABPC, AMPC, BAPC を対照薬剤として比較検討した成績を Table 1 に示した。KBT-1585 の抗菌力はグラム陽性菌, グラム陰性菌の各菌種に対して, ABPC とほぼ同等の MIC 値を示した。したがって *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* などには無効であった。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床分離の 15 菌種, 939 株について, 10⁸ cells/ml 菌液の 1 白金耳接種時における各菌種の薬剤感受性分布を Fig. 1~15 に累積百分率で示した。Table 2 に各菌種に対する各薬剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ をまとめた。

S. aureus: KBT-1585 は, ABPC, AMPC とほぼ同等であり (Fig. 1), KBT-1585, ABPC, AMPC, BAPC の

Fig. 1 Antibacterial activity of KBT-1585

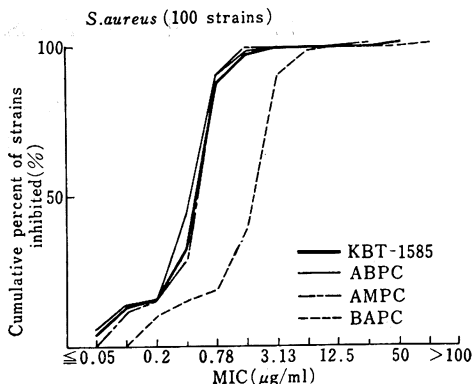


Fig. 2 Antibacterial activity of KBT-1585

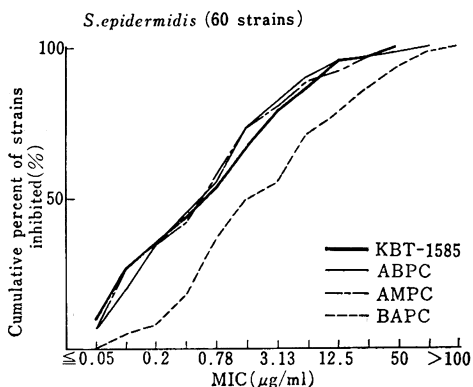
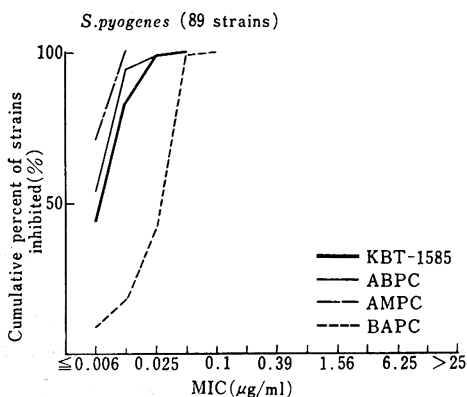


Fig. 3 Antibacterial activity of KBT-1585



MIC₉₀ はそれぞれ, 0.96, 0.78, 0.78, 3.13 μ g/ml であった。

S. epidermidis: 4 薬剤とも明確なピークがつかず (Fig. 2), MIC₉₀ は各, 8.30, 6.25, 9.0, 36.0 μ g/ml であった。

S. pyogenes: 4 薬剤とも一峰性で (Fig. 3), MIC₉₀ は各, 0.016, 0.011, 0.01, 0.044 μ g/ml であった。

Table 1 Antibacterial spectrum of KBT-1585

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	KBT-1585	ABPC	AMPC	BAPC
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.05	0.05	0.1	0.2
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	≤ 0.025	≤ 0.025	0.025	≤ 0.025
<i>S. aureus</i> MS 353	≤ 0.025	0.05	0.05	0.1
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.0125	0.0125	0.0125	0.05
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.0125
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	6.25	6.25	12.5
<i>E. coli</i> K12 C600	3.13	3.13	3.13	12.5
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	6.25	6.25	6.25	12.5
<i>S. typhimurium</i> IID 971	1.56	1.56	0.39	3.13
<i>S. typhi</i> 901	0.39	0.39	0.39	0.78
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.2	0.2	0.78	0.39
<i>S. schtmuelleri</i> 8006	0.1	0.1	0.39	0.39
<i>S. enteritidis</i> G14	0.39	0.39	0.39	1.56
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	12.5	12.5	25	25
<i>P. morgani</i> IFO 3848	1.56	1.56	6.25	3.13
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.78	0.78	0.78	3.13
<i>P. vulgaris</i> OX-19	1.56	1.56	12.5	3.13
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.78	1.56	12.5	3.13
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.39	0.2	0.39	0.78
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> 963	100	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	25	25	25	100
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	>100	>100	>100	>100

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Fig. 4 Antibacterial activity of KBT-1585

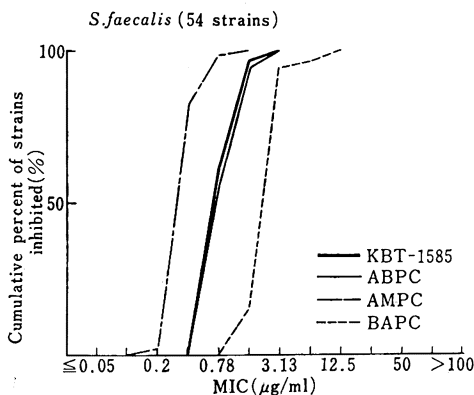
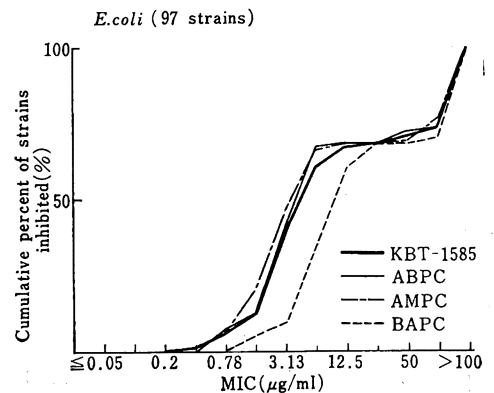


Fig. 5 Antibacterial activity of KBT-1585



S. faecalis: 本剤は、ABPC と同等で AMPC より劣っていた (Fig. 4)。MIC₉₀ は、1.38, 1.45, 0.55, 3.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli: 本剤は、ABPC, AMPC と同等で 4 薬剤とも約 30% の耐性菌があった (Fig. 5)。MIC₅₀ は 4.45, 3.95, 3.55, 9.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

K. pneumoniae: 本剤は、ABPC と同等で、AMPC よりやや優れていた (Fig. 6)。MIC₅₀ は 20.9, 17.7, 40.5, 62.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

K. oxytoca: 本剤は、AMPC よりやや優れていたが、ABPC よりはやや劣っていた (Fig. 7)。MIC₅₀ は、40.0, 23.8, 81.0, >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. mirabilis: 本剤は、ABPC と同等であるが AMPC よりやや劣っていた (Fig. 8)。MIC₉₀ は 1.53, 1.60, 0.72, 4.15 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. rettgeri: 本剤は、AMPC より優れていたが ABPC よりは劣っていた (Fig. 9)。MIC₅₀ は 15.8, 8.9, 37.5, 22.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

H. influenzae: 本剤は、ABPC と同等で AMPC よりやや優れていた (Fig. 10)。MIC₉₀ は、2.55, 1.68, 3.40, 5.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Salmonella spp.: 本剤は、ABPC とほぼ同等で AMPC より劣っていた (Fig. 11)。MIC₉₀ は 5.80, 3.0, 1.5, 16 $\mu\text{g/ml}$ であった。

N. gonorrhoeae: 本剤は、ABPC, AMPC と同等であった (Fig. 12)。MIC₉₀ は、0.21, 0.21, 0.21, 0.67 $\mu\text{g/ml}$ であった。

C. jejuni: 本剤は、ABPC, AMPC とほぼ同等であった (Fig. 13)。MIC₉₀ は、5.50, 6.0, 4.95, 11 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. vulgaris, *M. morgani*: 4 薬剤ともその効果が認められなかった (Fig. 14, 15)。

3. 増殖曲線に及ぼす影響

S. aureus FDA 209 P JC-1, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. mirabilis* IFO 3849 の増殖曲線に及ぼす本剤の影響を ABPC, AMPC, BAPC と比較した。*S. aureus* では、4 薬剤とも 8 時間まで殺菌的に作用したが、24 時間後では、4 MIC でも再増殖が認められた (Fig. 16)。

E. coli では、本剤は ABPC, AMPC と異なり 1/2 MIC では、2 時間目まで増殖がみられたが、BAPC は、6 時間目まで静菌的であった。また MIC 以上の濃度では、8 時間目までは殺菌的に働くが、やはり 24 時間後には再増殖が認められた (Fig. 17)。

P. mirabilis では、本剤と BAPC は *E. coli* の時と同様に 1/2 MIC で 2 時間目まで増殖がみられた。MIC 以上では、8 時間目までは殺菌的に働き、2, 4 MIC では

Fig. 6 Antibacterial activity of KBT-1585

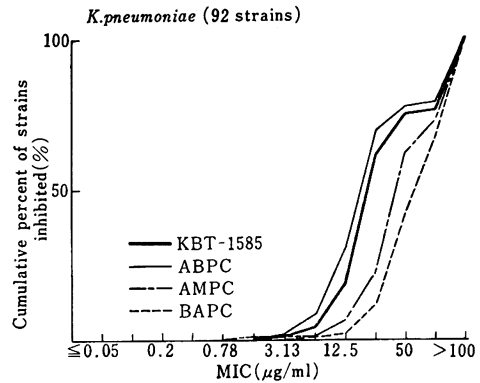


Fig. 7 Antibacterial activity of KBT-1585

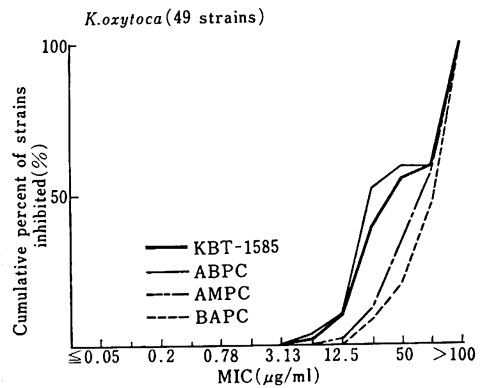
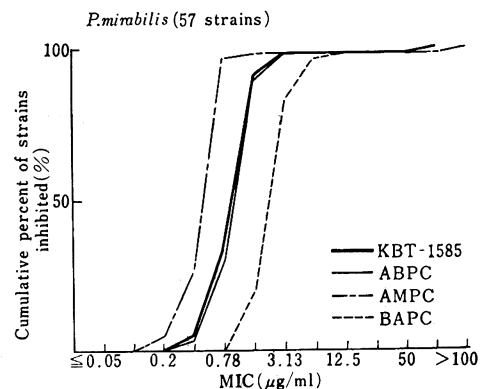


Fig. 8 Antibacterial activity of KBT-1585



24 時間後でも再増殖が見られなかった (Fig. 18)。

4) MIC と MBC

標準菌株 3 菌種の MIC と MBC を、接種菌量を変えて検討した (Table 3)。本剤は ABPC と同様な傾向を示し、*S. aureus* では、接種菌量が増えるに従って、MIC

Table 2 Antibacterial activity of KBT-1585

Organisms	No. of strains	MIC ₅₀						MIC ₉₀					
		KBT-1585	ABPC	AMPC	BAPC	KBT-1585	ABPC	AMPC	BAPC	KBT-1585	ABPC	AMPC	BAPC
<i>S. aureus</i>	100	0.49	0.42	0.49	1.81	0.96	0.78	0.78	1.81	0.96	0.78	0.78	3.13
<i>S. epidermidis</i>	60	0.61	0.55	0.58	1.56	8.30	6.25	9.0	1.56	8.30	6.25	9.0	36.0
<i>S. pyogenes</i>	89	0.007	0.006	0.004	0.027	0.016	0.011	0.010	0.027	0.016	0.011	0.010	0.044
<i>S. faecalis</i>	54	0.69	0.73	0.30	2.15	1.38	1.45	0.55	2.15	1.38	1.45	0.55	3.05
<i>E. coli</i>	97	4.45	3.95	3.55	9.70	>100	>100	>100	9.70	>100	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i>	92	20.9	17.7	40.5	62.0	>100	>100	>100	62.0	>100	>100	>100	>100
<i>K. oxytoca</i>	49	40.0	23.8	81.0	100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i>	57	0.95	0.99	0.49	2.18	1.53	1.60	0.72	2.18	1.53	1.60	0.72	4.15
<i>P. vulgaris</i>	52	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. rettgeri</i>	40	15.8	8.9	37.5	22.0	>100	>100	>100	22.0	>100	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i>	58	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>H. influenzae</i>	19	0.138	0.128	0.242	0.275	2.55	1.68	3.40	0.275	2.55	1.68	3.40	5.10
<i>Salmonella</i> spp.	120	1.40	1.15	0.61	3.90	5.80	3.00	1.50	3.90	5.80	3.00	1.50	16.00
<i>N. gonorrhoeae</i>	27	0.072	0.086	0.076	0.238	0.21	0.21	0.21	0.238	0.21	0.21	0.21	0.67
<i>C. jejuni</i>	17	2.43	3.90	2.38	4.80	5.50	6.00	4.95	4.80	5.50	6.00	4.95	11.0

Table 3 Effect of inoculum size on MIC and MBC

Organisms	Inoculum size (CFU)	KBT-1585		ABPC		AMPC		BAPC	
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MBC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MBC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MBC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MBC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	3.0×10^7	0.2	6.25	0.2	3.13	0.39	12.5	0.78	25
	3.0×10^6	0.2	0.78	0.2	0.78	0.39	1.56	0.78	1.56
	3.0×10^5	0.2	0.39	0.1	0.39	0.1	0.39	0.39	0.78
	3.0×10^4	0.05	0.1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.2	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	8.5×10^6	12.5	>100	6.25	>100	6.25	>100	100	>100
	8.5×10^5	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5	25	25
	8.5×10^4	6.25	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25	25	25
	8.5×10^3	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	12.5
	8.5×10^2	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	12.5
	3.0×10^6	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	3.0×10^5	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	1.56	12.5	12.5
	3.0×10^4	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	3.13	3.13
	3.0×10^3	1.56	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78	3.13	3.13
	3.0×10^2	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	3.13	3.13

Fig. 9 Antibacterial activity of KBT-1585

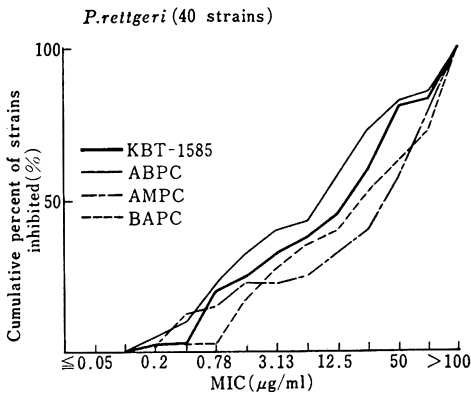


Fig. 10 Antibacterial activity of KBT-1585

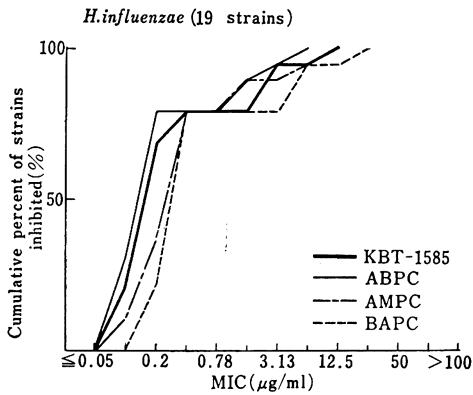


Fig. 11 Antibacterial activity of KBT-1585

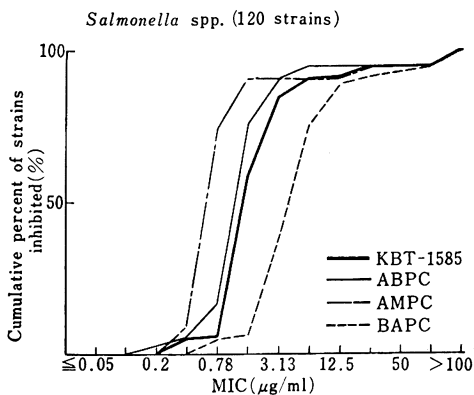


Fig. 12 Antibacterial activity of KBT-1585

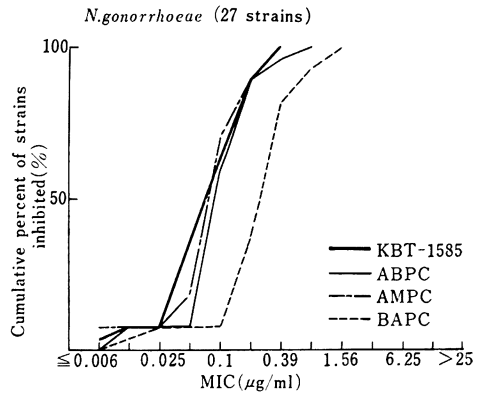


Fig. 13 Antibacterial activity of KBT-1585

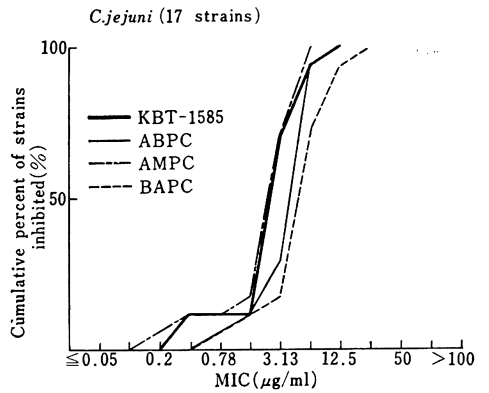
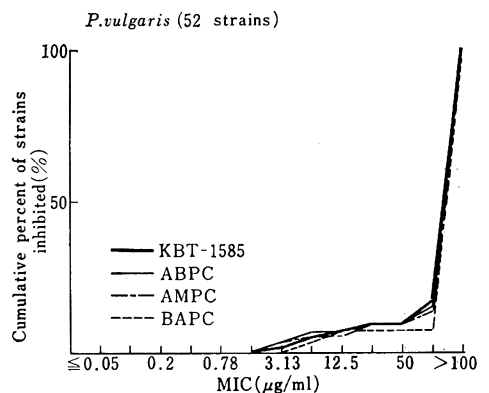


Fig. 14 Antibacterial activity of KBT-1585



と MBC の差が大きくなっていた。また *E. coli*, *P. mirabilis* では、接種菌量 10^5 cells/ml 以下では MIC 値と MBC 値が一致し殺菌的に働いていたが、接種菌量 10^6 cells/ml では、MIC 値と MBC 値に差が認められた。

次に、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* spp. 各々 25 株に対する MIC, MBC を KBT-1585 と ABPC, AMPC, BAPC について検討した (Fig. 19~23)。*S. aureus* に対して本剤は、MIC, MBC の差が ABPC とほぼ同じであった。*S. epidermi-*

Fig. 15 Antibacterial activity of KBT-1585

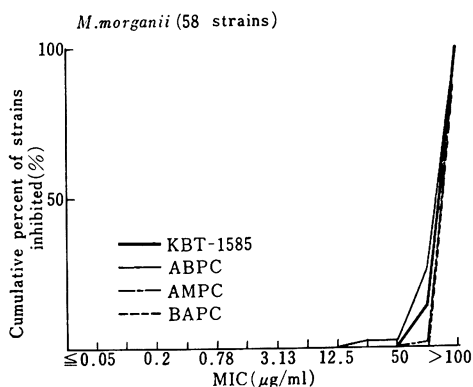
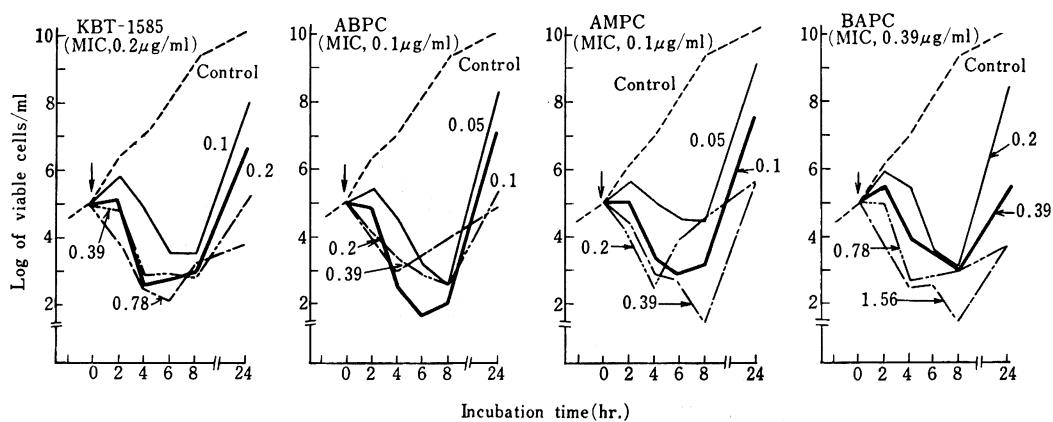
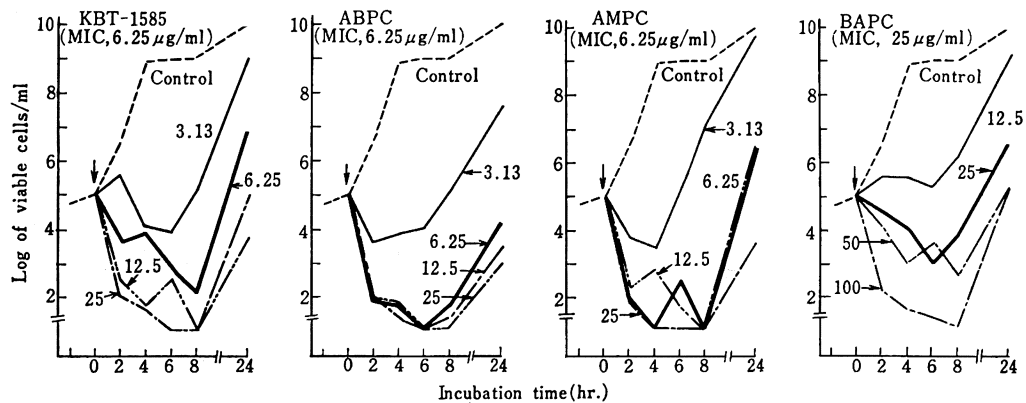
Fig. 16 Bactericidal effect against *S. aureus* FDA 209 P JC-1Fig. 17 Bactericidal effect against *E. coli* NIHJ JC-2

Fig. 18 Bactericidal effect against *P. mirabilis* IFO 3849

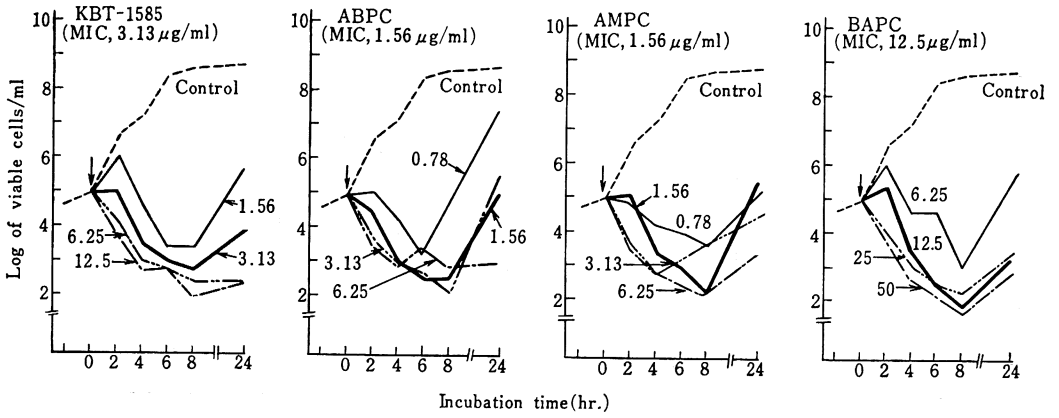


Fig. 19 Bactericidal activity against *S. aureus* (25 strains, 5×10^4 cells/ml)

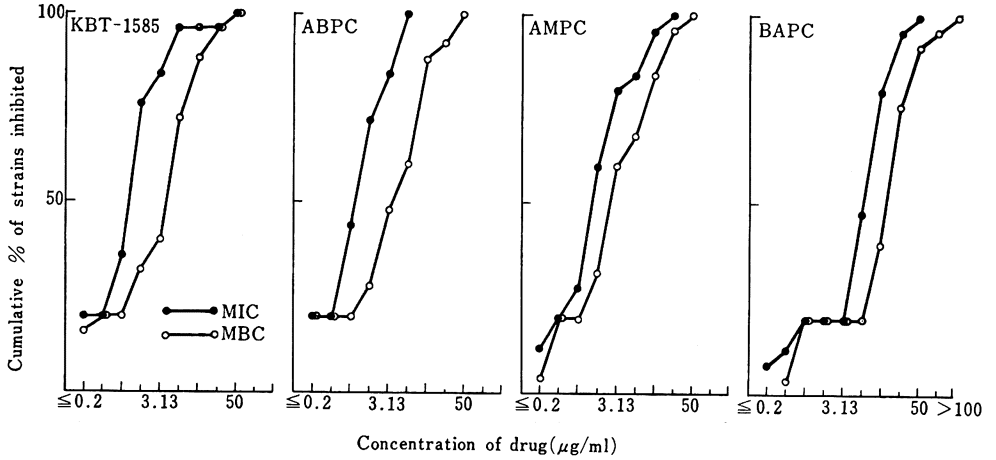


Fig. 20 Bactericidal activity against *S. epidermidis* (25 strains, 1×10^4 cells/ml)

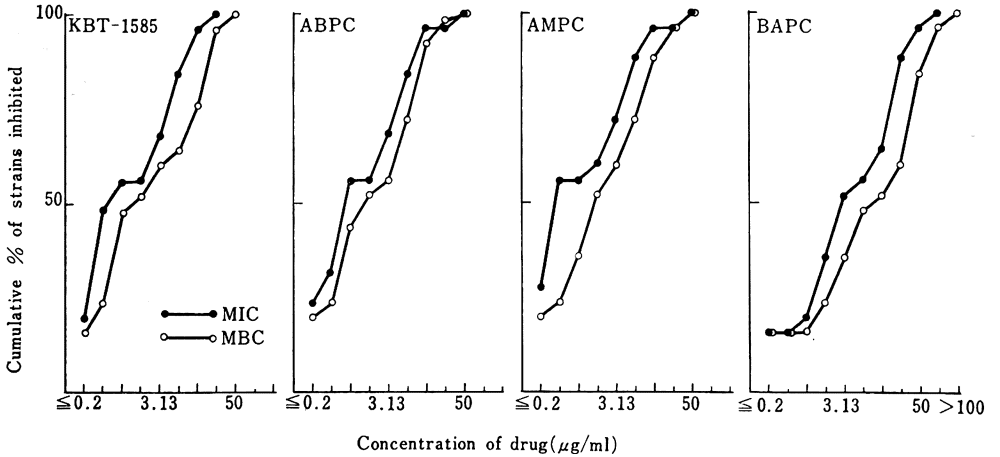


Fig. 21 Bactericidal activity against *E. coli* (25 strains, 1×10^4 cells/ml)

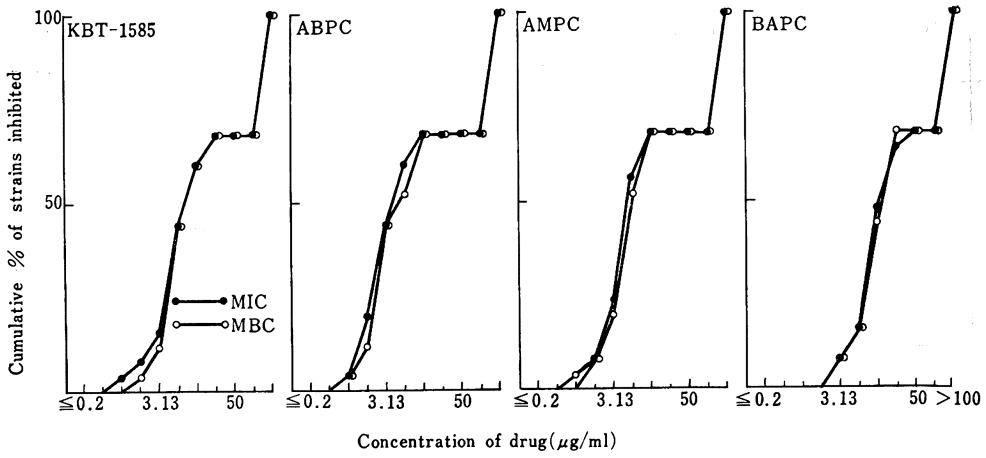


Fig. 22 Bactericidal activity against *P. mirabilis* (25 strains, 1×10^5 cells/ml)

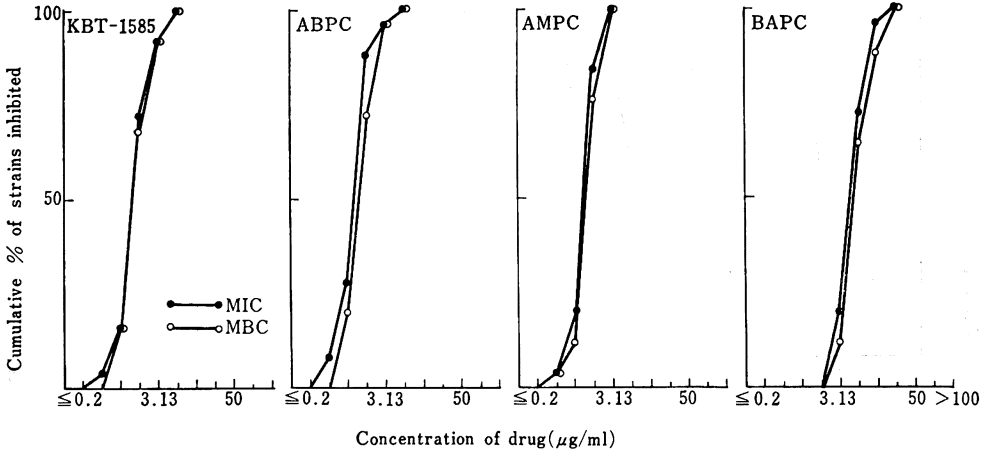


Fig. 23 Bactericidal activity against *Salmonella* spp. (25 strains, 1×10^4 cells/ml)

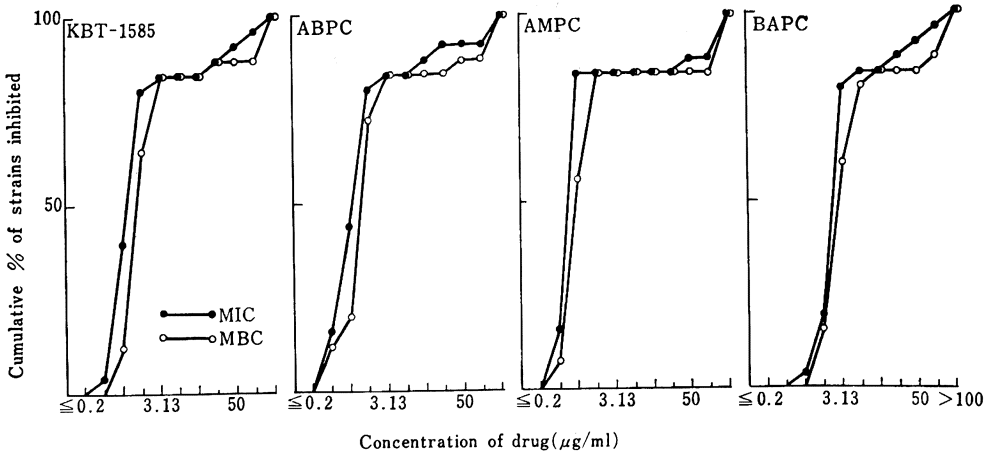


Table 4 Substrate profiles of various β -lactamases

Enzyme source	Type of β -lactamase	Enzyme activity (μ mol min ⁻¹ ml ⁻¹)	Relative rate of hydrolysis					
			PCG	KBT-1585	ABPC	AMPC	BAPC	CER
<i>E. coli</i> 110	PCase (Type I)	14.42	100	< 1	105	125	< 1	13
<i>E. coli</i> W3630 /Rms213	PCase (Type II)	13.68	100	< 1	643	633	< 1	21
<i>E. coli</i> W3630 /Rte 16	PCase (Type III)	2.42	100	< 3	152	119	< 3	146
<i>E. coli</i> ML4905 /Rms433	PCase (Type IV)	12.48	100	< 6	86	95	< 1	4
<i>S. aureus</i> PI258	PCase (Type V)	14.00	100	4	181	179	1	< 1
<i>C. freundii</i> GN7391	CSase	172.90	8	< 1	< 1	< 1	< 1	100
<i>E. cloacae</i> GN7471	CSase	1.65	54	< 5	< 4	< 5	< 3	100
<i>S. marcescens</i> GN10857	CSase	7.76	11	< 1	2	3	< 1	100
<i>P. vulgaris</i> GN7971	CXase	56.47	21	< 1	28	35	< 1	100
<i>P. cepacia</i> GN11164	CXase	2.7	115	9	131	153	< 3	100

Fig. 24 Induction of β -lactamase in *P. vulgaris* GN 76

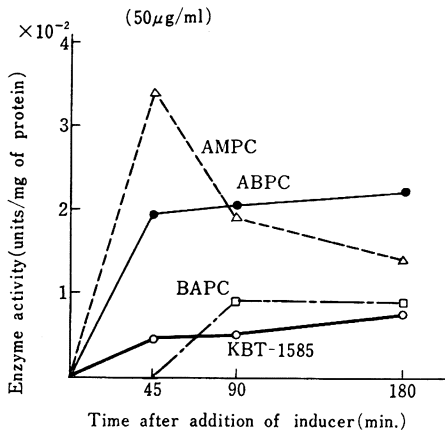


Fig. 25 Induction of β -lactamase in *E. cloacae* GN 5797

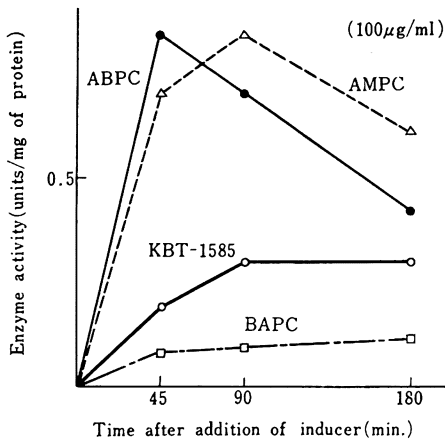
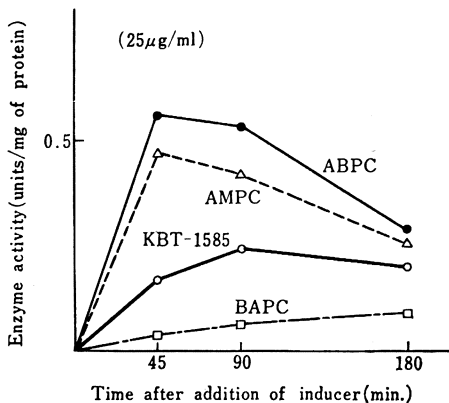


Fig. 26 Induction of β -lactamase in *P. rettgeri* GN 4430



dis では、本剤より ABPC のほうが MIC と MBC の差が少なく殺菌的に働いていた。*E. coli* では、本剤、ABPC ともに MIC, MBC の差があまりなく殺菌的に働いていた。*P. mirabilis* では、本剤に比べて ABPC の MIC, MBC に差がみられた。*Salmonella* では本剤と ABPC の MIC と MBC の差はほぼ同じであった。

5. β -lactamase に対する挙動

(1) β -lactamase に対する安定性: PC ase に対する本剤の相対加水分解速度は、PCG を 100 にした時に I 型から IV 型までは < 1 と低く V 型により、わずかに水解された。CS ase に対しても CER を 100 とした時に < 1 と安定であった。また、CX ase の *P. cepacia* の酵素には 1 割程度水解された (Table 4)。

(2) β -lactamase の誘導能: 誘導性の CSase を産する 3 菌株の中で、*P. vulgaris* について、本剤の 45 分値の蛋白当りの誘導酵素活性は、ABPC の約 1/4 で、AMPC の約 1/7 であった (Fig. 24)。*E. cloacae* については、45 分値で ABPC の約 1/4 で、AMPC の約 1/3 であった (Fig. 25)。*P. rettgeri* では、同様に、ABPC の約 1/3 で、AMPC の約 2/5 であった (Fig. 26)。また BAPC は、本剤よりも誘導能はやや低めであった。

III. 考 察

KBT-1585 の特徴としては、ABPC の経口吸収を高め、そのエステル水解物がアルデヒド体でないことにある。したがって、抗菌スペクトラムおよび、臨床分離株の感受性分布の MIC 値は ABPC とほぼ同じであった。しかし、このことは、同様な ABPC のエステル体である BAPC の MIC 値が、ABPC に比べて 1 管から 2 管劣ることと異なっていた。また、殺菌曲線で 1/2 MIC 添加時に、本剤と BAPC は、2 時間目まで菌がやや増殖するが、ABPC や AMPC はすぐに減少してくる。このことは、本剤と BAPC では添加薬剤濃度が異なることから、本剤の方が BAPC より細菌のエステラーゼに水解され易い可能性を示していると考えられる。

大槻らは、BAPC が I 型 PC ase に安定であることを報告している⁹⁾。今回われわれは、本剤の各種精製 β -lactamase に対する安定性を検討したところ、ABPC や AMPC より安定であることが認められた。また、南らや、四辻らは、ABPC が染色体性誘導酵素である CS ase, CX ase 産生株に対する誘導能が高いことを報告している^{10,11)}。本剤の β -lactamase 誘導能は、ABPC, AMPC よりも低いことが認められた。

本剤が抗菌活性を発揮するのは、水解されて ABPC となってからであるので、ABPC 耐性株には、抗菌力を示さなかった。しかし、本剤が、腸管内で吸収水解され ABPC になるまでの間、腸内細菌の β -lactamase に安

定で、しかも、グラム陰性桿菌に広く分布する染色体性誘導酵素である CSase の産生誘導能が、ABPC, AMPC に比べて低いことは、本剤の一つの特徴であると思われる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, KBT-1585。佐賀, 1983
- 2) 三橋 進・井上松久: MIC 測定用標準菌株。Chemotherapy 27: 561, 1979
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 小柏美恵子, 井上松久, 三橋 進: Ceftazidime (SN 401) に関する細菌学的検討。Chemotherapy 31 (Suppl. 3): 1~16, 1983
- 5) MITSUHASHI, S. & M. INOUE.: 1981 Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics, p. 31~56. In S. MITSUHASHI (ed.), Beta-lactam antibiotics. Japan Scientific Societies Press, Tokyo
- 6) ROSS, G. W.; K. V. CHANTER, M. HARRIS, S. M. KIRBY, M. J. MARSHALL & C. H. O' CHALLAGHAM: Comparison of assay technique for beta-lactamase activity. Anal. biochem. 54: 9~16, 1973
- 7) WALEY, S. G.: A spectro photometric assay of β -lactamase action on penicillins. Biochem. J. 139: 780~789, 1974
- 8) LOWRY, O. H.; J. ROSEBROUGHT, A. L. FARR & R. T. RANDALL: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193: 265~275, 1951
- 9) 大槻雅子, 西野武志, 故. 中沢昭三, 飯盛勝義, 池田敬史: Bacampicillin に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (Suppl. 4): 7~16, 1979
- 10) MINAMI, S.; A. YOTSUJI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Induction of β -lactamase by Various β -Lactam Antibiotics in *Enterobacter cloacae*. Antimicrob. Agents & Chemother. 18: 382~385, 1980
- 11) YOTSUJI, A.; S. MINAMI, Y. ARAKI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Inducer activity of β -lactam antibiotics for the β -lactamase of *Proteus rettgeri* and *Proteus vulgaris*. J. Antibiotics 35: 1590~1593, 1982

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF LENAMPICILLIN (KBT-1585)

KAZUNORI NAKAMURA, MATSUHISA INOUE and SUSUMU MITSUHASHI

Department of Microbiology, Laboratory of Drug resistance in Bacteria, School of Medicine, Gunma University

Lenampicillin (KBT-1585) is a new orally active ester derivative of ampicillin (ABPC). Antibacterial activity of KBT-1585 were compared with those of ampicillin, amoxicillin (AMPC) and bacampicillin (BAPC). The results are summarized as follows.

Antibacterial activity of KBT-1585 is ABPC. Then, on the next items, KBT-1585 was almost as active as ABPC and AMPC, and more active than that of BAPC.

- 1) antibacterial spectrum
- 2) antibacterial activity against clinical isolates
- 3) bactericidal activity
- 4) MIC and MBC

But KBT-1585 differed from ABPC and AMPC in more stability and low inducer activity of β -lactamase.