

併用藥物이 Methampicillin Lysinate의 抗菌力에 미치는 影響

金承業·金榮一·金鍾甲

中央大學校 藥學大學

A Study on Influences of the Antibacterial Activity of Methampicillin Lysinate by the Several Medicinals

Seung Up Kim, Young Il Kim, and Johng Kap Kim*

(Received Jan. 4, 1978)

Drug interaction of a new antibiotic, methampicillin lysinate (MAL) with nine drugs were investigated using four species of gram positive and gram negative bacteria.

The experimental results were as follows:

1. MIC of MAL were found to be decreased against *E. coli* when combined with mefenamic acid, probenecid, aluminium hydroxide gel or corticosteroids. The other drugs did not affect MIC of MAL against the same bacteria.
2. MIC of MAL were found to be increased against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, 9441 when combined with mefenamic acid, aluminum hydroxide gel or dexamethasone acetate. The other drugs did not affect MIC of MAL against the same bacteria.
3. MIC of MAL were found to be increased against *Shigella dysenteriae* when either of the nine drugs was combined.
4. MIC of MAL were found to be increased approximately 2.5 times when combined with Streptokinase-Streptodornase or hydrocortisone and to be decreased approximately 2 times when combined with probenecid or dexamethasone against *Salmonella typhi*(type 2). It seems the other drugs do not affect the MIC of MAL against the same bacteria.

緒 論

Methampicillin lysinate, D-($-$)-6-[2'-N'-(l-5'-amino-5'-carboxylpentyla

* College of Pharmacy, Chung Ang University

mino methyl)—amino—2'—phenylacetamino]—3,3—dimethyl—7—oxo—4—thia—1—aza—bicyclo [3,2,0] heptane—2—carboxylic acid trihydrate는 白色 粉末의 ampicillin 유도체로서 그의 物理的 性質은 용점 197~198°(decompose), 旋光度 $[\alpha]_D^{20} +240^{\circ}$ (c=0.25 in water), 및 液性은 pH 2.0~3.0(c=0.25 in water)이다.

本物質의 *in vitro*에서의 抗菌力은 ampicillin trihydrate로 환산했을 때 gram陽性 實驗菌에 있어서는 最小阻止濃度(MIC)가 0.36~2.88mcg/ml로 ampicillin trihydrate의 0.5~2.0 mcg/ml와 별 差異가 없으나, gram陰性 實驗菌에 대한 阻止效果가 ampicillin·3H₂O보다 월등하여 ampicillin trihydrate가 0.25~10mcg/ml인데 比하여 本物質의 MIC는 0.36~4.32mcg/ml이다.

특히 *Neisseria gonorrhoeae*의 경우에는 MIC가 0.02~0.18mcg/ml로 ampicillin trihydrate(以下 ampicillin이라 함) 0.06~0.25mcg/ml보다 約 三배나 強한 抗菌力이 있는 抗生物質임을 金¹⁾ 및 Sutherland²⁾가 報告하였다.

臨床的으로 널리 應用되고 있는 抗生劑의 併用療法으로는 抗生劑相互間 併用과 他劑(corticosteroid hormone, 消炎劑, 制酸劑, 解熱鎮痛劑, γ -globulin, probenecid等)와의 併用이 있다.

一般的으로 抗生劑間의 併用に 있어서는 Jawetz³⁾와 Klein⁴⁾의 說에 依하면 靜菌劑와 靜菌劑의 경우는 單純한 相加作用을, 殺菌劑와 靜菌劑는 拮抗作用을, 殺菌劑와 殺菌劑일 때는 相乘作用을 일으킨다고 한다.

또한 抗生劑와 他劑의 併用に 있어서는 Suffness等⁵⁾에 依하면 aspirin 및 其他 salicylate類는 penicillin類 및 sulfamide類를 結合되어 있는 體內 蛋白結合으로 부터 유리시켜, 유리형의 혈중농도가 增加되어 強한 抗菌作用을 나타낸다고 한다.

制酸劑와 併用時는 penicillin G와 tetracycline類의 腸管內吸收가 低下된다고 한다⁶⁾.

이와 같이 抗生劑의 併用은 併用하는 藥物에 따라 그 抗生劑의 抗菌力에 미치는 影響이 달라지게 되므로 이에 著者들은 methampicillin lysinate와 他 藥物을 混合했을 때 이들 混合藥物이 methampicillin lysinate의 抗菌力에 어떠한 影響을 미칠 것 인가를 追求하기 爲하여 一般消炎劑, 酵素消炎劑, 制酸劑, corticosteroid類 및 probenecid等 9種의 藥物을 選擇하여 *in vitro*에서의 methampicillin lysinate의 MIC를 比較檢討하여 知見을 얻었기에 報告하고자 한다.

實 驗

試料——混合藥物의 併用效果를 追求하기 爲하여 methampicillin lysinate와 併用한 藥物은 Table I과 같다.

檢液의 調製——Methampicillin lysinate 250mg과 Table I에 提示한 各試料藥物 一定量을 正確하게 秤取하여 100ml 용량플라스크에 넣고 인산염완충액(pH: 7.9)을 加하여 溶解한後 人산염완충액으로 正確하게 100ml되게 한다. 이 液 一定量을 正確하게 取하여 10배 稀釋하여 檢液으로 한다.

菌株——本 實驗에 使用한 菌은 石炭酸係數試驗法⁷⁾에 使用되는 菌株 및 抗生物質國家檢定 標準菌株로서 供試菌株는 Table II와 같으며, 國立保健研究院으로 부터 分讓받은 것이다.

Table I—The Materials used for Examination

Classification	Medicinals	Amount
Analgesics	Acetylsalicylic acid(KP II)	500mg
	Aminopyrine(KP II)	100mg
	Mefenamic acid(BP)	250mg
Fibrinolytic enzyme	Streptokinase-streptodornase(Lederle)	10,000units
Antacid	Aluminium hydroxide gel(USP XIX)	1gm
Corticosteroids	Hydrocortisone acetate(KP II)	120mg
	Prednisolone(KP II)	5mg
	Dexamethasone(USP XIX)	3mg
Excretion inhibitor	Probenecid(USP XIX)	500mg
Antibiotic	Methampicillin lysinate	250mg

Table II—Pathogenic Microorganisms used in Antibacterial Test

Group	Pathogenic Microorganism
Gram Positive Bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p. 9441
Gram Negative Bacteria	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Salmonella typhi</i> (type 2)
	<i>Shigella dysenteriae</i>

培地——使用한培地는 mueller-hinton agar(MH)⁹⁾培地이다.

接種菌液의 調製——菌株을 各各 mueller-hinton agar(pH: 7.4)培地에 接種하여 35~37°에서 16~20時間 增菌培養한 後 새로 만든 mueller-hinton agar培地에 또 다시 移植하고 37°에서 18時間 培養한다. 이것을 다시 buffered saline에 부유시켜서 직경 9cm의 規格容器에서 一定한 菌液濃度(10%/ml)로 한 後 이것을 接種菌液으로 使用하였다.

抗菌實驗——平板 agar稀釋法에 準하여 檢査하였다. 檢液을 mueller-hinton agar培地로 methampicillin lysinate의 濃도가 ml當 12.5, 5.0, 2.5, 1.25, 0.1, 0.05mcg이 되도록 稀釋하고 充分히 無菌的으로 混合하여 各各 平板에 20ml씩 分注한 後 여기에 接種菌液을 1loop (직경 3mm)씩 加하여 37°에서 18시간 培養한다. Manterr¹⁰⁾ 및 Todd-Sanford¹¹⁾의 基準에 따라 被檢菌의 感受性を MIC로 判定하였다.

結果 및 考察

Methampicillin lysinate의 Table II에 열거한 供試菌株에 對한 MIC 및 混合藥物이 methampicillin lysinate의 抗菌力에 미치는 影響에 對하여 Table II에 열거한 9種의 藥物을 擇하여 methampicillin lysinate와 混合했을 때의 methampicillin lysinate의 MIC를 供試菌株에 對하여 實驗한 結果는 Table III과 같다.

Table III에서 알 수 있는 바와 같이 *Staphylococcus aureus*의 경우에 있어서는 mefenamic acid, dexamethasone과 aluminium hydroxide gel 등은 0.5mcg/ml로 methampicillin

Table III-Minimum Inhibitory Concentration of Methampicillin Lysinate Combined with the Drugs

The Combined Drugs	Minimum Inhibitory Concentration, mcg/ml			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
Acetylsalicylic acid	5.0	5.0	5.0	12.5
Aminopyrine	2.5	5.0	5.0	12.5
Mefenamic acid	0.5	2.5	5.0	5.0
Streptokinase-streptodornase	2.5	5.0	12.5	5.0
Aluminium hydroxide gel	0.5	2.5	5.0	5.0
Hydrocortisone acetate	2.5	2.5	12.5	12.5
Prednisolone	1.25	1.25	5.0	12.5
Dexamethasone	0.5	2.5	2.5	5.0
Probenecid	2.5	2.5	2.5	5.0
Methampicillin lysinate	0.5	5.0	5.0	2.5

lysinate의 MIC에 影響을 미치지 않으나, prednisolone은 1.25mcg/ml, streptokinase-streptodornase, hydrocortisone acetate, probenecid 및 aminopyrine은 2.5mcg/ml, acetylsalicylic acid는 5.0mcg/ml로 約 2.5~10배의 MIC上昇을 보였고, *E. coli*의 경우에 acetylsalicylic acid, streptokinase-streptodornase 및 aminopyrine에서는 5.0mcg/ml로 별 影響을 주지 않으며, probenecid, mefenamic acid, dexamethasone, hydrocortisone acetate 및 aluminium hydroxide gel에서는 2.5mcg/ml로 約 2배의 抗菌效果를 나타냈으며, 特別히 prednisolone의 경우는 1.25mcg/ml로 4배의 效果를 나타냈다.

Salmonella typhi(type 2)에 對한 MIC는 acetylsalicylic acid, mefenamic acid, prednisolone, aminopyrine과 aluminium hydroxide gel에서는 5.0mcg/ml로 同一하였으며, streptokinase-streptodornase와 hydrocortisone acetate의 경우는 12.5mcg/ml로 約 2.5배의 抗菌效果의 減少를 보였으나 dexamethasone은 2.5mcg/ml로 約 2배의 上昇效果를 보였다. 그리고 *Shigalla dysenteriae*에 있어서는 probenecid, mefenamic acid, dexamethasone, aluminium hydroxide gel 및 streptokinase-streptodornase가 各各 5.0mcg/ml로 約 2배의 抗菌力 減少를 나타냈다. acetylsalicylic acid, prednisolone, hydrocortisone acetate, 및 aminopyrine의 경우는 12.5mcg/ml로 5배의 抗菌力 減少를 보였다.

以上の 結果를 考察할 때 *E. coli*의 경우는 併用藥物들이 methampicillin lysinate의 抗菌力에 아무런 影響을 미치지 않거나 阻止效果가 增加한 反面에, *Staphylococcus aureus*의 경우에는 MIC가 같거나 約 2.5~10배로 阻止效果가 減少되었다. 또한 *Shigella dysenteriae*에서는 모든 藥物이 methampicillin lysinate의 抗菌力에 影響을 미쳐서 約 2~5배의 效果減少를 보이며 *Salmonella typhi*(type 2)에 있어서는 影響이 없거나 多少 阻止效果가 上昇했으며, streptokinase-streptodornase와 hydrocortisone acetate의 경우에는 約 2.5倍 程度로 效果가 減少했다.

結 論

以上の結果에 對한 結論은 다음과 같다.

1. 實驗에 供試한 9種의 藥은 *E. coli*에 있어서는 methampicillin lysinate의 抗菌力에 影響을 미치지 않거나 阻止效果를 上昇시킨다.

2. *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P 9441에 對한 methampicillin lysinate의 抗菌力에 併用藥物이 影響을 미치지 않거나 減少 效果를 나타내었다.

3. *Shigella dysenteriae*에 對한 methampicillin lysinate의 抗菌力에 試驗藥物 모두가 減少 效果를 보였다.

4. *Salmonella typhi*(type 2)에 있어서는 methampicillin lysinate의 抗菌力이 streptokinase-streptodornase와 hydrocortisone acetate의 경우는 減少되었고, probenecid와 dexa-methasone은 上昇되었으며, 其他의 藥物들은 影響을 미치지 않았다.

本 實驗을 遂行함에 있어서 抗菌力試驗에 도움을 주신 國立保健研究院 柳在根 先生님께 感謝드립니다.

文 獻

- 1) 金鍾甲, 李淑卿, *J. Pharm. Soc. Korea* **21**, 210 (1977)
- 2) R. Sutherland, S. Elson and E. A. P. Croydon, *Chemotherapy*, **17**, 145—160 (1972).
- 3) E. Jawetz, *Arch. Intern. Med.*, **90**, 301—309 (1952).
- 4) M. Klein and S. E. Schoor, *J. Bacterial.*, **65**, 454—465 (1953).
- 5) M. Suffness and B. S. Rose, *Drug Intelligence and clinical pharmacy* Vol. 8 December (1974).
- 6) E. W. Martin, *Hazards of Medication* (1971).
- 7) Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Fifteenth ed., Mack Publishing Co. (1975).
- 8) 抗生物質製劑基準, 保健社會部告示 189號
- 9) H. M. Ericsson, *Antibiotic Sensitivity Testing*, section B (1971) supplement No. 217.
- 10) A. L. Barry, F. Garcia and L. D. Thrupp, *Am. J. Clin. Path.*, **45**, 493—496 (1966)
- 11) Todd-Sanford, *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, Saunders Co., 744—74 (1963).