

# *Bacteroides fragilis* と *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* との混合感染時における Cefbuperazone の殺菌効果

能見 寿彦・南 新三郎・四 辻 彰・渡辺 泰雄  
保 田 隆・高 井 明・才 川 勇  
富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 61 年 2 月 10 日受付)

*Bacteroides fragilis* と *Escherichia coli* または *Serratia marcescens* との混合培養時およびラット pouch 内混合感染時における Cefbuperazone (CBPZ) の殺菌性を Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX) と比較検討した。

*B. fragilis* の産生する  $\beta$ -lactamase に対する薬剤の安定性は酵素のタイプにより差が認められた。すなわち *B. fragilis* G-210, G-242 の産生する典型的な *B. fragilis* の  $\beta$ -lactamase に対して CBPZ, LMOX は CTX に比べ安定であった。また *B. fragilis* G-237 が産生する  $\beta$ -lactamase に対しては CBPZ が最も安定であった。

*B. fragilis* との混合培養時における *E. coli* TK-16 R および *S. marcescens* IID 620 に対する薬剤の殺菌性は、*B. fragilis* G-210, *B. fragilis* G-242 との混合系では CBPZ, LMOX が CTX より優れており、*B. fragilis* G-237 との混合系では CBPZ が LMOX, CTX より優れていた。同様な成績がラット pouch を用いた混合感染系においても認められた。この混合感染系における薬剤の *in vitro*, *in vivo* 殺菌性は *B. fragilis* 由来の  $\beta$ -lactamase に対する薬剤の安定性が反映しているものと考えられる。

感染症の多様化ならびに検査技術の進歩に伴い、臨床に *B. fragilis* の分離頻度が高まっている<sup>1)</sup>。この *B. fragilis* は penicillin, cephem 系薬剤をよく分解する  $\beta$ -lactamase を産生し  $\beta$ -lactam 剤に対し、耐性化傾向にある<sup>2)</sup>。また *E. coli* などの好気性菌との混合感染症例が多く報告されている<sup>3)</sup>。

今回、著者らは *B. fragilis* 由来の  $\beta$ -lactamase に対する Cefbuperazone (CBPZ) の安定性ならびに *B. fragilis* と *E. coli*, *S. marcescens* との混合培養時およびラット pouch 内混合感染時における殺菌性を、Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX) と比較検討したので報告する。

## I. 実験材料および方法

### 1. 使用菌株

$\beta$ -Lactamase 非産生株である *B. fragilis* ATCC 25285 および産生株である *B. fragilis* G-210, G-237 ならびに G-242 を用いた。また混合相手菌として *E. coli* TK-16 R および *S. marcescens* IID 620 を用いた。*E. coli* TK-16 R は当研究所保存の臨床分離株 *E. coli* TK-16 をネトロソグアニジンで処理して得られた Rifampicin 耐性 (MIC: >100  $\mu$ g/ml) 株である。

### 2. 使用薬剤

Cefbuperazone (CBPZ, 富山化学工業), Cefotaxime (CTX, ヘキストジャパン), Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬) を用いた。また *E. coli* TK-16 R の分離には Rifampicin (RFP, 第一製薬) を、*B. fragilis* の分離に Gentamicin (GM, エセックス日本) を用いた。酵素活性測定のための基質として Cephaloridine (CER, 鳥居薬品) を用いた。

### 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

MIC は broth dilution 法で測定した。すなわち GAM broth (日水製薬) 中で一夜嫌気培養した *B. fragilis* を最終菌量が  $1 \times 10^8$  cells/ml になるように GAM broth で作製した薬剤の 2 倍希釈系列に加え嫌気培養を行なった。24 時間後、静置状態で上澄液に菌の発育が認められない最小濃度を MIC とした。*E. coli* TK-16 R および *S. marcescens* IID 620 の MIC 測定は  $1 \times 10^8$  cells/ml で嫌気条件下で行なった。なお嫌気培養は、嫌気チャンバー (フォーマ社) で行なった。

### 4. $\beta$ -Lactamase の調製

既報<sup>4)</sup>に従って *B. fragilis* の部分精製  $\beta$ -lactamase を調製した。すなわち GAM broth で一夜嫌気培養した

*B. fragilis* の培養液 10 ml を新鮮な GAM broth 500 ml に接種し、さらに 37°C で嫌気培養を行なった。4 時間後遠心 (4°C, 4,000 g×20 min) 分離により集菌し、菌体を 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) に懸濁した後、超音波装置 (TOMY SEIKO) で破碎し、遠心 (18,000 g×20 min) 分離を行なった。得られた上清を CM-sephadex (ファルマシア社) カラムにて部分精製を行なった。

#### 5. *B. fragilis* の培養液中における薬剤の安定性

GAM broth で一夜嫌気培養した *B. fragilis* を新鮮な GAM broth で希釈し  $1 \times 10^8$  cells/ml になるように、CBPZ, LMOX および CTX をそれぞれ 50 µg/ml になるように混合し、37°C で嫌気培養を行なった。経時的に培養液 0.5 ml を採取し、直ちに等量のメタノールを加え、遠心 (800 g×20 min) 上清中の薬剤濃度を bioassay により測定した。

#### 6. 混合培養

GAM broth で一夜嫌気培養した *B. fragilis* を  $1 \times 10^8$  cells/ml になるように、また同時に GAM broth で一夜培養した *E. coli* TK-16 R を  $1 \times 10^8$  cells/ml になるように新鮮な GAM broth 中で混合した。この混合液に *E. coli* TK-16 R に対し 1 MIC 濃度の薬剤を添加し、経時的に生菌数を分離測定した。同様に、*B. fragilis*, *E. coli* TK-16 R の各単独培養系についても生菌数を測

定した。なお *E. coli* TK-16 R は RFP 100 µg/ml 含有の GAM 寒天 (日水製薬) 平板培地を用いて好気培養により分離した。また *B. fragilis* は GM 50 µg/ml 含有の GAM 寒天平板培地を用い嫌気培養により分離した。*S. marcescens* IID 620 についても *E. coli* TK-16 R と同様にして混合培養を行なった。ただし、*S. marcescens* IID 620 の分離は薬剤無添加の GAM 寒天平板培地を用い好気培養によって行なった。

#### 7. 実験的ラット pouch 内混合感染

SELYE ら<sup>5)</sup>の方法に準じ、ラット (Wistar 系雌性、体重約 130 g) の背部皮内に空気 25 ml を注入して空気嚢を作製した後、さらに 1% クロトン油含有オリーブ油 1 ml を注入して急性浸出性炎症を惹起し 15 日後に実験に供した。

*B. fragilis* G-210, G-237, ATCC 25285 は  $1 \times 10^8$  cells/ml, *E. coli* TK-16 R, *S. marcescens* IID 620 は  $1 \times 10^7$  cells/ml になるように 20% ムチン (半井化学) 含有生理食塩水に混合し、その 2 ml を pouch 内に接種することにより感染を惹起させた。なお単独感染も同量の菌量で惹起させた。菌接種 2 時間後に各薬剤 100 mg/kg を静脈内投与し、経時的に pouch 内浸出液を採取した後前述の方法で各感染菌の菌数を分離測定した。また浸出液中濃度は採取した浸出液 0.5 ml に等量のメタノールを加えその遠心 (800 g×20 min) 上清を bioassay

Table 1 Susceptibility of *B. fragilis* strains, *E. coli* TK-16 R and *S. marcescens* IID620 to cepheps

Strain	MICs (µg/ml) <sup>a</sup>			β-Lactamase activity (unit/mg of protein) <sup>b</sup>
	CBPZ	CTX	LMOX	
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	6.25	50	1.56	<0.01
<i>B. fragilis</i> G-210	50	3,200	50	2.48
<i>B. fragilis</i> G-237	25	800	100	0.08
<i>B. fragilis</i> G-242	25	800	50	0.17
<i>E. coli</i> TK-16 R	0.39	0.39	0.39	<0.01
<i>S. marcescens</i> IID620	0.05	0.1	0.1	<0.01

a; MICs were determined by broth dilution method at  $1 \times 10^8$  cells/ml for *B. fragilis* strains and  $1 \times 10^6$  cells/ml for *E. coli* TK-16 R and *S. marcescens* IID620.

b; β-Lactamase activity was determined using cephaloridine (100 µM) as substrate.

say により測定した。

8. 薬剤濃度測定

CBPZ は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031<sup>9)</sup> を、LMOX および CTX は *E. coli* NIHJ を検定菌とするペーパーディスク法により測定した。標準液は 100  $\mu\text{g/ml}$  からの 2 倍希釈系列を GAM broth で作製し、それに等量のメタノールを加えたものを用いた。なお、メタノールを除去するためにディスクをフラン器中で 30 分間放置した後、寒天平板上にはりつけた。

II. 実験結果

1. 使用菌株の薬剤感受性と  $\beta$ -lactamase 産生能

嫌気条件下における各薬剤の MIC と  $\beta$ -lactamase 産生量を Table 1 に示す。

$\beta$ -Lactamase 非産生株である *B. fragilis* ATCC 25285 は CBPZ および LMOX に感受性を示したが、CTX の MIC は 50  $\mu\text{g/ml}$  であり耐性を示した。 $\beta$ -Lactamase 産生株である *B. fragilis* G-210, G-237 および G-242 は各薬剤に対し耐性を示し、なかでも CTX に対しては高

度耐性 (MIC :  $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ ) であった。その粗酵素の比活性は G-210 が最も高く、次いで G-242, G-237 の順であった。一方、*E. coli* TK-16 R および *S. marcescens* IID 620 では  $\beta$ -lactamase の産生は認められず CBPZ, LMOX および CTX に対し高い感受性を示した。

2. *B. fragilis* の産生する  $\beta$ -lactamase の性状

各 *B. fragilis* より調製した部分精製  $\beta$ -lactamase を用い、各薬剤の  $V_{\text{max}}$ ,  $K_i$ ,  $K_m$  を Lineweaver-Burk plots により求めた (Table 2)。*B. fragilis* G-210 および G-242 の産生する  $\beta$ -lactamase は  $V_{\text{max}}$ ,  $K_i$ ,  $K_m$  値から類似したタイプの酵素であったが、*B. fragilis* G-237 のそれは他の 2 株と異なるタイプであった。 $V_{\text{max}}$  の結果から CBPZ はいずれの  $\beta$ -lactamase に対しても安定であったが CTX の安定性は CBPZ に比べ劣っていた。また LMOX については *B. fragilis* G-210, G-242 の産生する  $\beta$ -lactamase に対しては安定であったが、*B. fragilis* G-237 の産生する  $\beta$ -lactamase に対しては最も不安定であった。

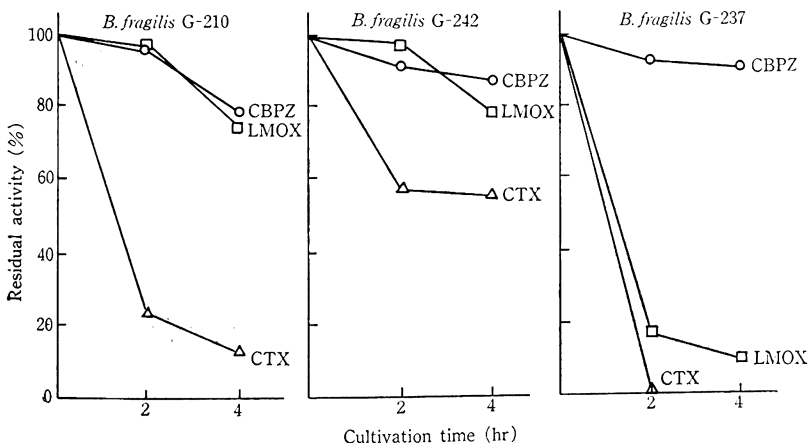
Table 2 Kinetic parameters of hydrolysis of cepems by the  $\beta$ -lactamase of *B. fragilis* strains

Substrate	G-210			G-242			G-237	
	$K_m$	$K_i^a$	$V_{\text{max}}^b$	$K_m$	$K_i$	$V_{\text{max}}$	$K_m$	$V_{\text{max}}$
CER	229.8	—	100	200.0	—	100	5.0	100
CBPZ	—	0.4	<1	—	0.4	<1	149.0	11
CTX	13.2	—	3	12.5	—	4	5.8	83
LMOX	—	0.5	<1	—	0.5	<1	47.6	255

a ;  $K_i$  values were determined using CER as substrate.

b ; Relative rates of hydrolysis of substrates were expressed as percentage of CER hydrolysis.

Fig. 1 Stability of cepems in the cultures of *B. fragilis* strains



Each drug was added to the cultures to give a final concentration of 50 $\mu\text{g/ml}$  at the start of cultivation.

### 3. 培養液中における薬剤の安定性

*B. fragilis* の培養液中に各薬剤を 50  $\mu\text{g/ml}$  になるように添加し、経時的にその安定性を測定した (Fig. 1)。CBPZ は *B. fragilis* のいずれの培養液中においても安定で、4 時間後においても 80% 以上の活性が残存していた。CTX の安定性はいずれの培養液中においても CBPZ, LMOX より劣っていた。特に *B. fragilis* G-237 の培養液中では不安定であり、2 時間後の残存活性は 1.6% 以下であった。LMOX は *B. fragilis* G-210 および G-242 の培養液中では CBPZ と同様安定であったが、*B. fragilis* G-237 の培養液中では不安定であり、2 時間後に 17%、4 時間後に 9.4% に低下した。

### 4. 混合培養時における殺菌効果

#### (i) *B. fragilis*+*E. coli* TK-16 R

*B. fragilis* と *E. coli* TK-16 R との混合培養時における CBPZ, LMOX, CTX の *E. coli* TK-16 R に対する殺菌効果を Fig. 2 に示す。CBPZ ではいずれの *B. fragilis* との混合培養時においても *E. coli* TK-16 R 単独培養時と類似した殺菌作用を示した。CTX では *B. fragilis* G-242 との混合培養時、*E. coli* TK-16 R に対して殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-210 および G-237 との混合培養時にはその殺菌作用は認められなかった。LMOX では *B. fragilis* G-210 および G-242 との混合培養時、*E. coli* TK-16 R に対して殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-237 との混合培養時には殺菌作用は認められなかった。

#### (ii) *B. fragilis*+*S. marcescens* IID 620

*B. fragilis* との混合培養時における各薬剤の *S. marcescens* IID 620 に対する殺菌作用は上記 *E. coli* TK-16 R の場合と類似した結果が得られた。すなわち CBPZ ではいずれの *B. fragilis* との混合培養時においても *S. marcescens* IID 620 に対して殺菌的に作用した。CTX では *B. fragilis* G-242 との混合培養時において殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-210, 237 では殺菌的に作用しなかった。LMOX では *B. fragilis* G-210 および G-242 との混合培養時に殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-237 では 3 時間以後再増殖が認められた (Fig. 3)。

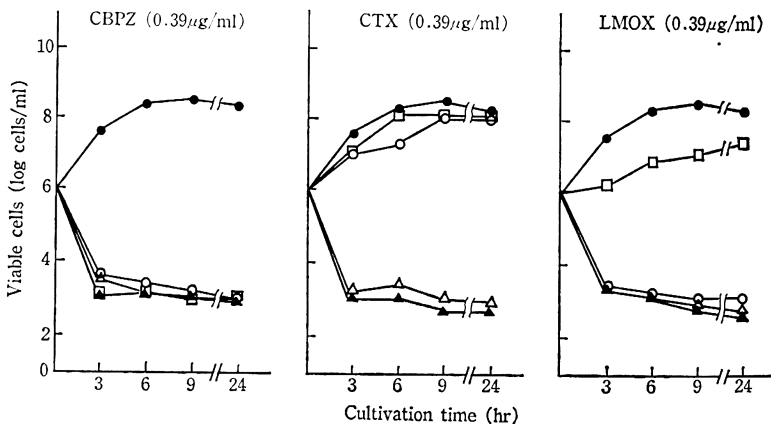
図には示さなかったが、*B. fragilis* の増殖は *E. coli* TK-16 R および *S. marcescens* IID 620 の共存によってほとんど影響を受けなかった。また *B. fragilis* に対する各薬剤の殺菌性は *E. coli* TK-16 R, *S. marcescens* IID 620 の MIC 濃度では認められなかった。

### 5. ラット pouch 内混合感染に対する治療効果

#### (i) *B. fragilis*+*E. coli* TK-16 R

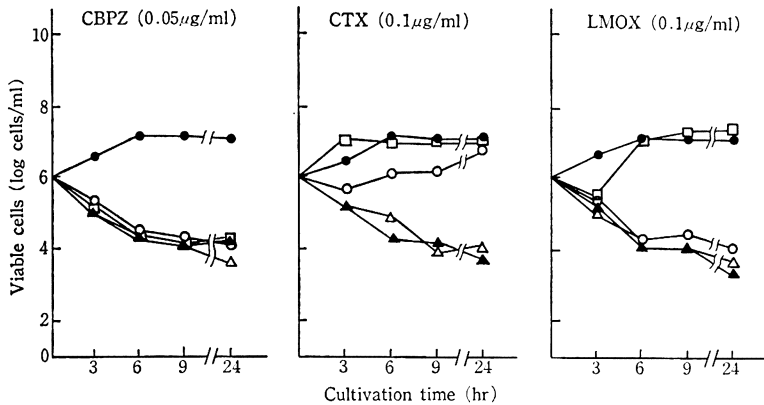
*B. fragilis* ATCC 25285, G-210 および G-237 と *E. coli* TK-16 R をラット pouch 内に混合感染させ、2 時間後に各薬剤 100 mg/kg を i.v. 投与したときの *E. coli* TK-16 R の生菌数を測定した (Fig. 4)。CBPZ ではいずれの *B. fragilis* との混合感染系においても *E. coli* TK-16 R に対し単独感染時と同様、殺菌的に作用した。CTX では *B. fragilis* ATCC 25285 との混合感染時、殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-210 との混合感染時は 6 時間以後再増殖が認められた。また *B. fragilis* G-237 との混合感染時には *E. coli* TK-16 R に対する殺菌性は

Fig. 2 Effect of cepheims on viability of *E. coli* TK-16 R in the mixed cultures of *E. coli* TK-16 R and *B. fragilis* strains



Each drug was added to single and mixed cultures of *E. coli* TK-16 R and each *B. fragilis* strain to give a MIC against *E. coli* TK-16 R, and anaerobic cultivation was continued. —○— *E. coli* TK-16 R + *B. fragilis* G-210, —△— *E. coli* TK-16 R + *B. fragilis* G-242, —□— *E. coli* TK-16 R + *B. fragilis* G-237, —●— control, —▲— *E. coli* TK-16 R single.

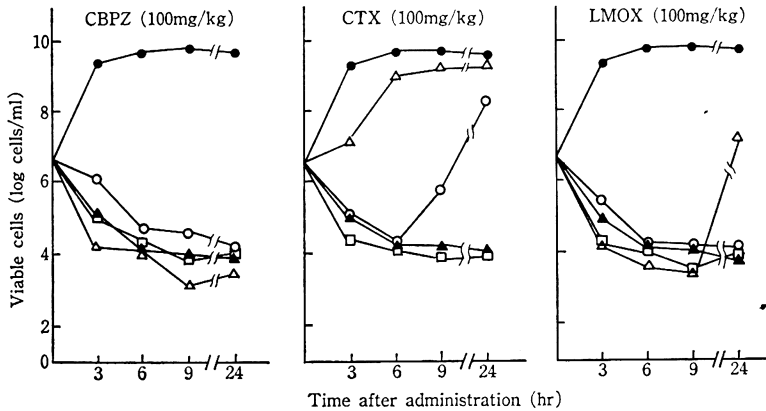
Fig. 3 Effect of cephems on viability of *S. marcescens* IID 620 in the mixed cultures of *S. marcescens* IID 620 and *B. fragilis* strains



Each drug was added to single and mixed cultures of *S. marcescens* IID 620 and each *B. fragilis* strain to give a MIC against *S. marcescens* IID 620, and anaerobic cultivation was continued.

—○— *S. marcescens* IID 620 + *B. fragilis* G-210, —△— *S. marcescens* IID 620 + *B. fragilis* G-242, —□— *S. marcescens* IID 620 + *B. fragilis* G-237, —●— control, —▲— *S. marcescens* IID 620 single.

Fig. 4 Effect of cephems on viability of *E. coli* TK-16 R in rat granuloma pouch infected with *E. coli* TK-16 R and *B. fragilis* strains



Each drug was intravenously administered with dose of 100mg/kg after 2hr. infection. —○— *E. coli* TK-16R + *B. fragilis* G-210, —△— *E. coli* TK-16R + *B. fragilis* G-237, —□— *E. coli* TK-16R + *B. fragilis* ATCC 25285, —●— control, —▲— *E. coli* TK-16R single.

ほとんど認められなかった。LMOX では *B. fragilis* ATCC 25285 および G-210 との混合感染時、殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-237 との混合感染時には *E. coli* TK-16 R の再増殖が認められた。

(ii) *B. fragilis* + *S. marcescens* IID 620

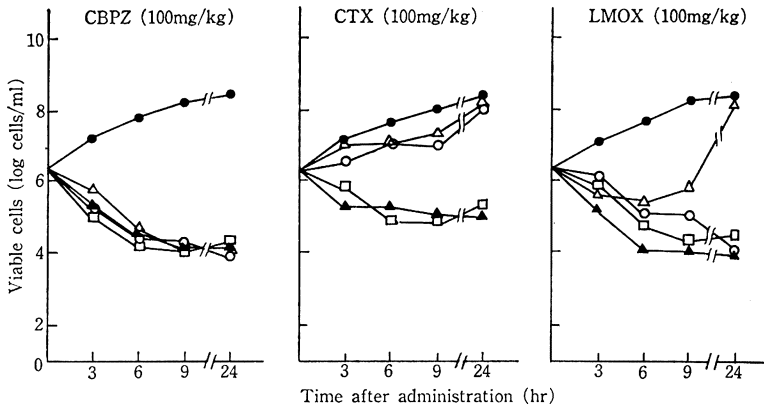
*B. fragilis* ATCC 25285, G-210, G-237 と *S. marcescens* IID 620 との混合感染時における *S. marcescens* IID 620 の生菌数変化を Fig. 5 に示す。

CBPZ ではいずれの *B. fragilis* との混合感染時においても *S. marcescens* IID 620 に対して殺菌的に作用した。

CTX では *B. fragilis* ATCC 25285 との混合感染時には殺菌的であったが、*B. fragilis* G-210, G-237 との混合感染時には殺菌性を示さなかった。LMOX では *B. fragilis* ATCC 25285, G-210 との混合感染時、*S. marcescens* IID 620 に対して殺菌的に作用したが、*B. fragilis* G-237 との混合感染時には再増殖が認められた。

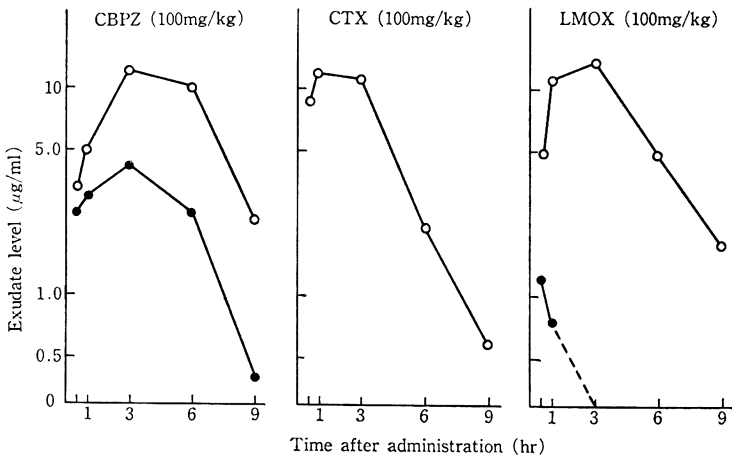
なお結果は示さないが、*B. fragilis* ATCC 25285 の菌数は CBPZ および LMOX 投与時には MIC が低いため減少したが、CTX 投与群では菌数の減少は認められなかった。なお *B. fragilis* G-210 および G-237 の菌数は

Fig. 5 Effect of cepheids on viability of *S. marcescens* IID 620 in rat granuloma pouch infected with *S. marcescens* IID 620 and *B. fragilis* strains



Each drug was intravenously administered with dose of 100mg/kg after 2hr. infection. —○— *S.marcescens* IID 620 + *B.fragilis* G-210, —△— *S.marcescens* IID 620 + *B.fragilis* G-237, —□— *S.marcescens* IID 620 + *B.fragilis* ATCC 25285, —●— control, —▲— *S.marcescens* IID 620 single.

Fig. 6 Exudate levels of cepheids after intravenous administration of 100 mg/kg to rat with pouch infected with *E. coli* TK-16 R and *B. fragilis* G-237



—○— *E.coli* TK-16R single, —●— *E.coli* TK-16R + *B.fragilis* G-237. Exudate levels of CTX for infection with *B.fragilis* G-237 and *E.coli* TK-16R were under the limit of assay.

いずれの薬剤においても減少しなかった。

6. Pouch 内浸出液中濃度

*E. coli* TK-16 R 単独感染時および *B. fragilis* G-237 との混合感染時における各薬剤の pouch 内浸出液中濃度を Fig. 6 に示す。

混合感染時の CTX, LMOX 濃度はそれぞれ 30 分, 3 時間後に検出限界以下であったが, CBPZ では単独感

染時に比べ低く推移したものの, 9 時間後においても 0.39 µg/ml 以上の濃度を保っていた。

III. 考 察

著者らは β-lactamase を産生する *B. fragilis* と *E. coli*, *S. marcescens* との混合培養系における CBPZ の殺菌作用を β-lactamase に対する安定性の観点から CTX, LMOX と比較検討した。

臨床材料より分離された *B. fragilis* 3株の  $\beta$ -lactamase に対する CBPZ, LMOX の安定性は、*B. fragilis* G-210, G-242 の産生する典型的な *B. fragilis* の  $\beta$ -lactamase<sup>4)</sup> に対して CTX に比べ優れていた。この成績は *E. coli*, *S. marcescens* との混合培養時の成績にも反映していた。ところで *E. coli*, *S. marcescens* に対する CTX の殺菌性が、*B. fragilis* G-210 と G-242 の混合培養で差がみられたのは *B. fragilis* G-210 の酵素産生量が G-242 に比べ約 1.5 倍高かったためと思われる。この結果は SORIANO ら<sup>7)</sup> が *in vitro* において *B. fragilis* と *E. coli* の混合培養時に CTX が不活化され、*E. coli* に対する殺菌性が低下することを報告し、その原因が *B. fragilis* 由来の  $\beta$ -lactamase によると推定している成績と良く一致するものである。またタイプの異なる *B. fragilis* G-237 由来の  $\beta$ -lactamase<sup>4)</sup> に対しては CBPZ が最も安定であり、*E. coli*, *S. marcescens* との混合培養時にも反映していた。このように  $\beta$ -lactamase に安定といわれている第 3 世代の cephem 剤も  $\beta$ -lactamase の産生量やタイプによって加水分解を受け<sup>8,9)</sup>、その結果混合相手菌に対する殺菌性が低下する場合もあることが予想される。また *in vivo* 効果は *in vitro* の成績が反映し、CBPZ がラット pouch 内においても最も優れた殺菌性を示した。これは  $\beta$ -lactamase 非産生菌の *B. fragilis* ATCC 25285 の結果から考えても pouch 内に移行した薬剤が *B. fragilis* 由来の  $\beta$ -lactamase によって分解されたためと考えられ、*B. fragilis* G-237 との混合感染時の pouch 内薬剤濃度が LMOX, CTX でほとんど検出されないことから、 $\beta$ -lactamase に対する安定性が混合相手菌の殺菌性に大きく関与していることを示すものである。

このような概念について MADDOCKS<sup>10,11)</sup> および富岡<sup>12)</sup> は  $\beta$ -lactam 剤による混合感染治療時に平素無害菌として存在する  $\beta$ -lactamase 産生菌が  $\beta$ -lactam 剤の不活化を引き起こし、“pathogen” に対する殺菌性を低下させることを見出し、そのときの  $\beta$ -lactamase 産生菌を “indirect pathogen” として定義している。したがって病原性がなくても  $\beta$ -lactamase を多量に産生することによって、薬剤の主病原菌に対する殺菌性を低下させることが充分予想されるので、治療にあたっては使用薬剤の抗菌力だけでなく、 $\beta$ -lactamase に対する安定性

についても十分な配慮が必要と思われる。

#### 文 献

- 1) 上野一恵：嫌気性菌感染症—基礎の立場から—。感染症学誌 5：1～9, 1975
- 2) 岡田 淳：嫌気性菌の各種化学療法剤に対する感受性の推移ならびに耐性化についての研究。Jap. J. Antibiotics 35(2)：325～361, 1982
- 3) 小酒井 望：嫌気性菌感染症の現況と展望。Jap. J. Antibiotics 11(2)：137～140, 1984
- 4) YOTSUJI, A.; S. MINAMI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Properties of a novel  $\beta$ -lactamase produced by *Bacteroides fragilis*. Antimicrob. Agents Chemother. 24：925～929, 1983
- 5) SELYE, H.. Use of granuloma pouch technic in the study of antiphagocytic corticoids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82：328～333, 1953
- 6) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 林 敏雄, 荒木春美, 松永清美, 中島博美：T-1982 の体液内濃度測定法。Chemotherapy 30 (S-3)：139～157, 1982
- 7) SORIANO, F.; M. C. PONTE: Comparative activity of Azthreonam and cefotaxime against *Escherichia coli* and *Bacteroides* spp. in pure and mixed cultures. Antimicrob. Agents Chemother. 26：39～41, 1984
- 8) MINAMI, S.; N. MATSUBARA, A. YOTSUJI, H. ARAKI, Y. WATANABE, T. YASUDA, I. SAIKAWA & S. MITSUHASHI: Inactivation of cephamycins by various  $\beta$ -lactamase from gram-negative bacteria. J. Antibiotics 37：577～587, 1984
- 9) 渡辺泰雄, 南 新三郎, 松原信之, 能見寿彦, 荒木春美, 保田 隆, 高井 明, 才川 勇： $\beta$ -lactamase に対する cefbuperazone の *in vitro*, *in vivo* 安定性。Chemotherapy 33：753～758, 1985
- 10) MADDOCKS, J. L. & J. ROBERTMAY: “Indirect pathogenicity” of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infection. LANCET 19：793～795, 1969
- 11) MADDOCKS, J. L.: Indirect pathogenicity. J. Antimicrob. Chemother. 6：307～309, 1980
- 12) 富岡 一, 増田剛太, 内田 博：グラム陰性桿菌が産生する  $\beta$ -lactam 抗生素不活化物質の混合感染治療に及ぼす影響に関する実験的考察。感染症学誌 48(7)：237～243, 1974

BACTERICIDAL ACTIVITY OF CEFBUPERAZONE  
AGAINST *ESCHERICHIA COLI* AND *SERRATIA*  
*MARCESCENS* IN THE MIXED CULTURES AND  
EXPERIMENTAL MIXED INFECTIONS  
WITH *BACTEROIDES FRAGILIS*

TOSHIHIKO NOUMI, SHINZABUROU MINAMI, AKIRA YOTSUJI, YASUO WATANABE,  
TAKASHI YASUDA, AKIRA TAKAI and ISAMU SAIKAWA  
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The bactericidal activity of cefbuperazone (CBPZ) against *Escherichia coli* TK-16 R and *Serratia marcescens* IID 620 was compared with cefotaxime (CTX) and latamoxef (LMOX) using the mixed cultures and experimental mixed infections with *Bacteroides fragilis* strains.

The stability of cepheims to  $\beta$ -lactamase produced by *B. fragilis* varied with the type of the enzyme. CBPZ and LMOX were more stable than CTX to the  $\beta$ -lactamases produced by *B. fragilis* G-210 and G-242. Moreover, CBPZ showed the high stability to the  $\beta$ -lactamase produced by *B. fragilis* G-237. The bactericidal activities of CBPZ and LMOX against *E. coli* TK-16 R and *S. marcescens* IID 620 were more potent than those of CTX in the mixed cultures with each of *B. fragilis* G-210 and G-242. In the case of the mixed culture with *B. fragilis* G-237, CBPZ showed potent bactericidal activities against *E. coli* TK-16 R and *S. marcescens* IID 620 in the mixed cultures with *B. fragilis* G-210 and G-242. However, the bactericidal activities of CTX and LMOX were inferior to those in the mixed cultures with *B. fragilis* G-210 and G-242. The results on the experimental mixed infections with *B. fragilis* and *E. coli* TK-16 R or *S. marcescens* IID 620 were well coincided with *in vitro* results.

These results show that the bactericidal activities of these three drugs against *E. coli* TK-16 R and *S. marcescens* IID 620 in the mixed cultures and mixed infections with *B. fragilis* bear a close parallel to their stabilities to  $\beta$ -lactamases produced by *B. fragilis* strains.