

## *Streptococcus faecalis* に対する $\beta$ -lactam 系薬剤の抗菌作用

$\beta$ -lactamase 産生グラム陰性菌との混合培養系における penicillin 系薬剤の *S. faecalis* に対する殺菌力について

熊野 克彦・南 新三郎・大懸 直子  
渡辺 泰雄・保田 隆・才川 勇  
富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 60 年 9 月 25 日受付)

各種 penicillin 系薬剤の *Streptococcus faecalis* に対する殺菌力を、単独培養および  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性菌との混合培養系で比較検討した。

Ampicillin および Amoxicillin では、混合培養時に *S. faecalis* に対する殺菌力の大幅な低下が多く認められた。Piperacillin (PIPC) では、構成的な  $\beta$ -lactamase 産生菌との混合培養時で殺菌力が低下したものの、誘導的な  $\beta$ -lactamase 産生菌との混合培養時には、*S. faecalis* 単独培養時と変わらない成績が得られた。

そこで、誘導的な  $\beta$ -lactamase 産生菌が産生する酵素に対する各薬剤の安定性と、 $\beta$ -lactamase 誘導能について検討を行なった。各種  $\beta$ -lactamase に対してはいずれの薬剤ともに安定であったが、各薬剤の  $\beta$ -lactamase 誘導能に差が認められた。すなわち、PIPC の  $\beta$ -lactamase 誘導能は、いずれの菌株に対しても非常に低かったが、他剤は高い誘導能を示した。

したがって、混合培養時の *S. faecalis* に対する penicillin 系薬剤の殺菌力の差は、混合相手菌に対する薬剤の  $\beta$ -lactamase 誘導能も含め混合相手菌由来の  $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化の程度に起因するものと考えられた。

*Streptococcus faecalis* は腸内常在菌であり、その病原性については不明でほとんど注目されていなかった菌種である。しかし、近年相次いで開発された  $\beta$ -lactam 系薬剤の多くは、グラム陰性菌に対する抗菌力は強くなってきているが、グラム陽性菌に対する抗菌力は低下する傾向にあり、これら薬剤の繁用により *S. faecalis* の分離頻度が外科系、尿路感染症などで増加傾向にある<sup>1,4)</sup>。一般に、*S. faecalis* は単独よりも複数菌感染の症例より検出されることが多く、*S. faecalis* との混合菌としてはグラム陰性菌が圧倒的に多い<sup>1,2)</sup>。

そこで今回、*S. faecalis* と  $\beta$ -lactamase を産生するグラム陰性菌との混合培養時の *S. faecalis* に対する  $\beta$ -lactam 系薬剤、特に penicillin 系薬剤の *in vitro* 抗菌活性について検討を行なったのでその成績を報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用菌株

*S. faecalis* は臨床分離株で、当社保存株から 50 株を無作為に選んだ。混合培養実験には *S. faecalis* D-69、構造的に cephalosporinase (CSase) を産生する *E. coli*

GN 5482, *E. cloacae* H-39、誘導的に CSase を産生する *S. marcescens* W-24, *E. cloacae* H-27, *P. morganii* T-211, *P. aeruginosa* S-83 を、また *P. vulgaris* の中で PIPC, ABPC, AMPC および CBPC による誘導能の異なる *P. vulgaris* T-178, *P. vulgaris* T-191 および *P. vulgaris* T-189 を用いた。

#### 2. 使用薬剤

Penicillin 系薬剤として、Ampicillin, Piperacillin (ABPC, PIPC, 富山化学工業), Carbenicillin, Cloxacillin (CBPC, MCIPC, 藤沢薬品工業), Penicillin G, Methicillin (PCG, DMPPC, 萬有製薬), Sulbenicillin (SBPC, 武田薬品工業), Amoxicillin (AMPC, 日本化薬), cephem 系薬剤として、Cefoperazone (CPZ, 富山化学工業), Cefazolin, Cefprozime (CEZ, CZX, 藤沢薬品工業), Cefotaxime (CTX, 日本ヘキスト), Cefmetazole (CMZ, 三共), Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), Cephaloridine (CER, 鳥居薬品) の計 15 剤を用いた。なお薬剤は、生理食塩水または、0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で、用時溶解し用いた。

#### 3. 使用培地

増殖用培地には、Brain heart infusion broth (BHIB, ニッスイ) および Brain heart infusion agar (BHIA, ニッスイ) を用いた。*S. faecalis* の分離には、SF 寒天培地 (SF 培地 (ニッスイ) に寒天 1.5% 添加) を、腸内細菌の分離には、MacConkey 寒天培地 (ニッスイ) を用いた。

#### 4. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会の標準法<sup>5)</sup>に準じて行なった。

#### 5. 最小殺菌濃度 (MBC) の測定

BHIB で一夜培養した菌液を、それぞれ約  $10^5$  cells/ml となるように 2 倍希釈系列の薬剤を含有する BHIB に接種し、 $37^\circ\text{C}$ 、18 時間培養後 MIC を測定した。次いで、各培養液の一白金耳を分離用培地に接種し、一夜培養後、肉眼的に菌の発育がみられない濃度を MBC とした。

#### 6. $\beta$ -lactamase の精製

BHIB で  $37^\circ\text{C}$ 、一夜培養した菌液を、新鮮な BHIB に 10% 接種し、坂口フラスコで  $37^\circ\text{C}$ 、2 時間振盪培養した後、*S. marcescens* W-24, *E. cloacae* H-27, *P. morgani* T-211, *P. vulgaris* T-178, *P. aeruginosa* S-83 では、インデューサーとして CMZ を  $10 \mu\text{g/ml}$  となるように添加し、更に  $37^\circ\text{C}$  で振盪培養を行なった。2 時間後、 $4^\circ\text{C}$ 、 $1,000 \times g$  20 分間の遠心で集菌し、 $0.1 \text{ M}$  リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で洗浄した後、再び同緩衝液に懸濁した。次いで、氷冷下で超音波破碎した後、 $4^\circ\text{C}$ 、 $15,000 \times g$  30 分間の遠心上清を粗酵素液とし、CM-Sephadex C=50 (Pharmacia, Sweden) で精製した。

#### 7. $\beta$ -lactamase の誘導

BHIB で  $37^\circ\text{C}$ 、一夜培養した菌液を新鮮な BHIB に 10% 接種し、坂口フラスコで  $37^\circ\text{C}$ 、2 時間振盪培養を行なった。培養液を L 字管に分注後、各薬剤をそれぞれ  $1 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \mu\text{g/ml}$  および  $100 \mu\text{g/ml}$  となるように添加し、更に、2 時間振盪培養を行なった。 $4^\circ\text{C}$ 、 $1,000 \times g$  20 分間の遠心で集菌し、 $0.1 \text{ M}$  リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で 1 回洗浄後、同緩衝液に懸濁した。次いで、氷冷下で超音波破碎した後、その遠心 ( $4^\circ\text{C}$ 、 $15,000 \times g$ 、30 分間) 上清の  $\beta$ -lactamase 活性を測定した。

#### 8) $\beta$ -lactamase 活性測定法

$\beta$ -lactamase 活性の測定は、マイクロヨード法<sup>6)</sup>および UV 法<sup>7)</sup>で行なった。なお、1 unit は、 $0.05 \text{ M}$  リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) 中、 $30^\circ\text{C}$  で 1 分間に  $1 \mu\text{mole}$  の CER を加水分解する酵素量とした。また、蛋白濃度は、Lowry 法<sup>8)</sup>により測定した。

#### 9. 培養液中での薬剤安定性

BHIB で一夜培養した菌液を各薬剤  $100 \mu\text{g/ml}$  を含む新鮮な BHIB に約  $10^5$  cells/ml となるように接種し、 $37^\circ\text{C}$

$^\circ\text{C}$  で静置培養を行なった。経時的に培養液  $0.5 \text{ ml}$  を採取し、等量のメタノールを加えよく攪拌後、更に  $1/15 \text{ M}$  リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を  $1 \text{ ml}$  加え、その遠心 ( $4^\circ\text{C}$ 、 $1,000 \times g$ 、10 分間) 上清濃度を Bioassay により測定した。

#### 10. Bioassay

PIPC は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341, 他の薬剤は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ペーパードиск法で行なった。また、標準曲線は、25% メタノールを含有した  $1/15 \text{ M}$  リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いた。なお、検体中のメタノールを除去するため、プレートにはりつける前に、ディスクを  $37^\circ\text{C}$  の解卵器中で 30 分間放置した。

## II. 実験結果

### 1. *S. faecalis* に対する薬剤の抗菌活性

*S. faecalis* 50 株 に対する penicillin 系 8 薬剤および cephem 系 6 薬剤の MIC を測定し、累積百分率で示した (Fig. 1)。AMPC が最も優れた抗菌力を示し、次

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis*

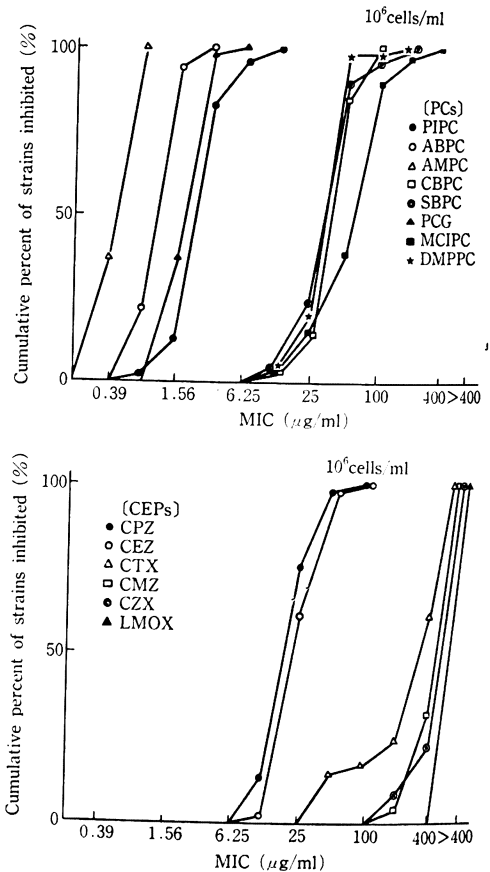


Table 1 Antibacterial activity of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC

Drugs	PIPC	ABPC	AMPC	CBPC
	MIC/MBC	MIC/MBC	MIC/MBC	MIC/MBC
<i>S. faecalis</i> D-69	3.13/3.13	1.56/1.56	0.78/0.78	25/50
<i>S. marcescens</i> W-24	3.13/3.13	100/100	100/100	12.5/12.5
<i>E. cloacae</i> H-27	50/50	1,600/1,600	800/800	100/200
<i>P.morganii</i> T-211	0.78/0.78	200/400	200/400	1.56/3.13
<i>P. vulgaris</i> T-178	3.13/3.13	1,600/1,600	800/1,600	200/200
<i>P. vulgaris</i> T-191	0.78/0.78	100/800	50/400	1.56/1.56
<i>P. vulgaris</i> T-189	1.56/1.56	1.56/3.13	1.56/1.56	0.78/0.78
<i>P. aeruginosa</i> S-83	1.56/1.56	800/800	400/800	1.56/1.56
<i>E. cloacae</i> H-39	400/400	3,200/3,200	3,200/6,400	400/400
<i>E. coli</i> GN 5482	6.25/12.5	200/200	400/400	25/50

Inoculum size :  $10^5$  cells/ml, MIC, MBC ( $\mu\text{g/ml}$ ).

いで、ABPC、PCG、PIPCの順であり、DMPPC、MCIPC、SBPC、CBPCは、50~100  $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力は弱かった。cephem系薬剤はpenicillin系薬剤よりも全般に活性は低く、CPZおよびCEZは25  $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、CBPC、SBPCなどよりも若干優れた成績であった。なお、データは示さなかったが、 $10^8$  cells/ml接種時の成績は $10^6$  cells/ml接種時と類似しており、菌量差はほとんど認められなかった。

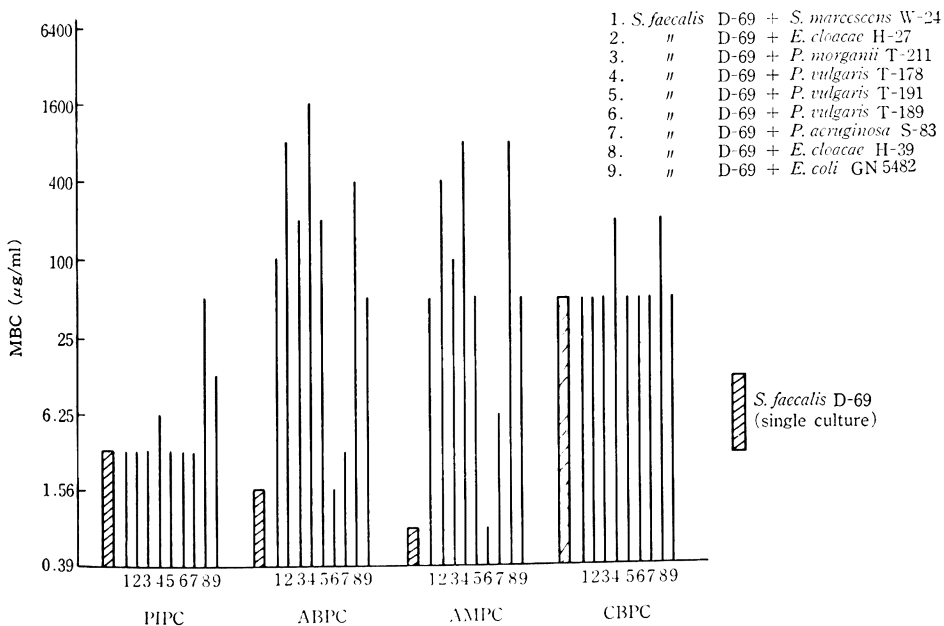
## 2. 単独培養時の薬剤の抗菌活性

Fig. 1の結果から*S. faecalis*に対し、抗菌活性の高いAMPC、ABPC、PIPCと活性の低いCBPCを選び*S. faecalis* D-69ならびに混合相手菌9株に対するMIC、

MBCを測定した。Table 1に示すとおり、いずれもMICとMBC値に大きな差は認められなかったが、ABPC、AMPCでは*P. vulgaris* T-191で差が認められた。

## 3. 混合培養時の薬剤のMBC

Table 1に示した9菌株と混合培養した時の*S. faecalis* D-69に対するMBCを測定した(Fig. 2)。PIPCのMBCは、*S. marcescens* W-24、*E. cloacae* H-27、*P.morganii* T-211、*P. vulgaris* T-178、*P. vulgaris* T-191、*P. vulgaris* T-189、*P. aeruginosa* S-83などとの混合培養時には単独培養時とほぼ一致しており、混合培養による影響はほとんど認められなかった。この傾向は

Fig. 2 MBC of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC against *S. faecalis* D-69 in mixed culture

CBPC においても認められたが、その MBC 値は PIPC より 4 管程度劣っていた。一方、ABPC、AMPC の単独培養時の MBC は PIPC よりも若干優れてはいるものの、*S. marcescens* W-24、*E. cloacae* H-27、*P. morgani* T-211、*P. vulgaris* T-178、*P. vulgaris* T-191 との混合培養時では、50~1,600 µg/ml を示し、殺菌力の大幅な低下が認められた。*P. aeruginosa* S-83 との混合培養時にも若干殺菌力の低下が認められたが、*P. vulgaris* T-189 との混合では影響はみられなかった。

構成的に CSase を産生する *E. coli* GN 5482、*E. cloacae* H-39 との混合培養時では CBPC が最も影響を受けにくく、次いで PIPC、ABPC、AMPC の順であった。

なお、*S. faecalis* D-69 と混合培養した菌に対する MBC は、いずれの薬剤ともに単独および *S. faecalis* D-69 との混合培養時で変化はほとんど認められなかった。

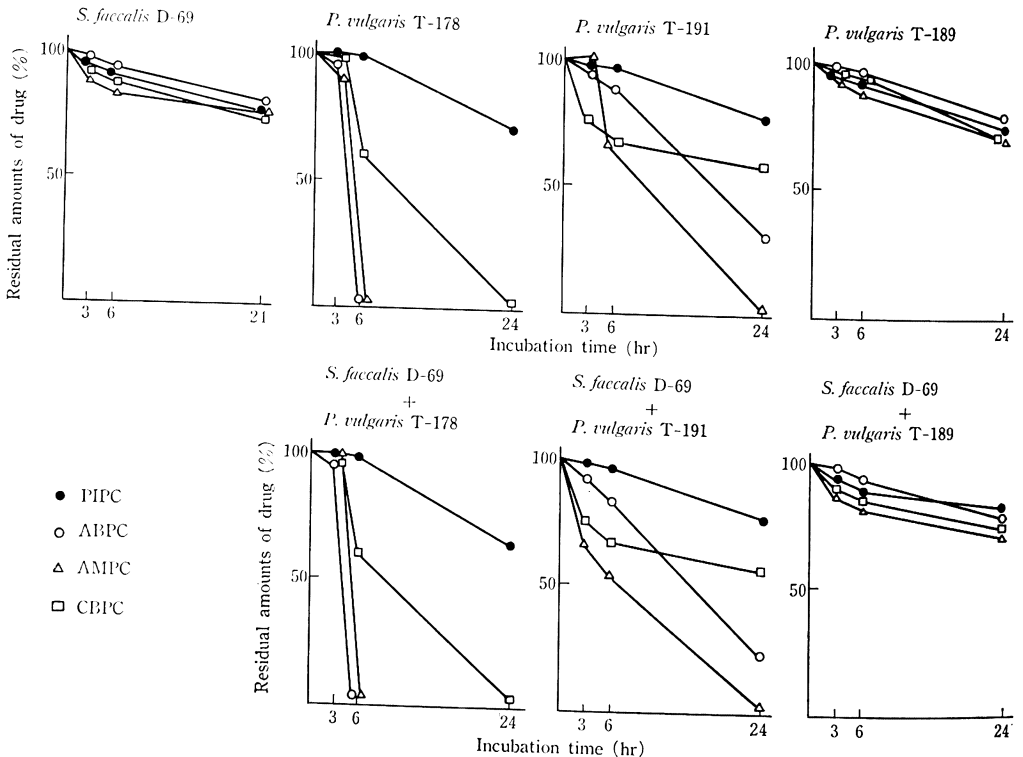
4. 培養液中での薬剤の安定性および菌数変化

*S. faecalis* D-69、*P. vulgaris* T-178、*P. vulgaris* T-191、*P. vulgaris* T-189 の単独および混合培養時の各薬剤の安定性を Fig. 3 に示す。*S. faecalis* D-69 単独培養時では 4 剤ともに比較的安定で 24 時間後においても 70% 以上の残存活性を有していた。*S. faecalis* D-69

と *P. vulgaris* T-178 との混合培養時では ABPC と AMPC は不安定であり、6 時間後に 10% 以下となったが、PIPC は 24 時間後においても 70% の残存活性を示していた。また、CBPC は 6 時間後に 60% の残存活性を示したが、24 時間後には 3.1% (検出限界) 以下であった。*P. vulgaris* T-191 との混合培養時では *P. vulgaris* T-178 の場合と同様、ABPC と AMPC が最も不安定であったが、その消失は緩やかであった。*P. vulgaris* T-189 との混合培養時では *S. faecalis* D-69 単独培養時とほとんど類似しており、4 剤とも比較的安定であった。この混合培養時の薬剤の安定性は、混合相手菌である各 *P. vulgaris* 単独培養時の安定性と極めて類似した成績であった。

次に、培養液中での安定性に極端に差がみられた *P. vulgaris* T-178 ならびに *P. vulgaris* T-189 と *S. faecalis* D-69 との混合培養時の生菌数を測定した。その成績を Fig. 4, 5 に示す。なお、図中の a) は単独培養時、b) は混合培養時の成績である。*S. faecalis* D-69 と混合培養した *P. vulgaris* はいずれの菌株においても単独培養時と混合培養時でその成績はよく一致しており、*P. vulgaris* に対する薬剤の殺菌性は *S. faecalis* の影響を

Fig. 3 Residual activity of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC in the culture



The initial concentration of penicillin was 100 µg/ml.

Fig. 4 Bactericidal effect of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC in mixed culture of *S. faecalis* D-69 and *P. vulgaris* T-178

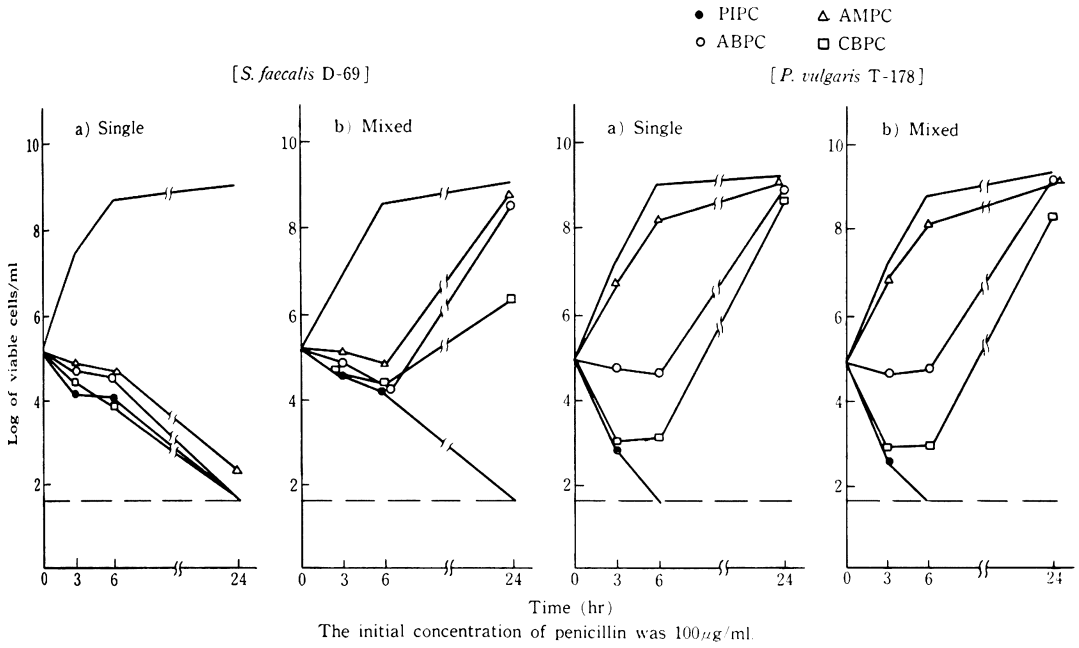


Fig. 5 Bactericidal effect of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC in mixed culture of *S. faecalis* D-69 and *P. vulgaris* T-189

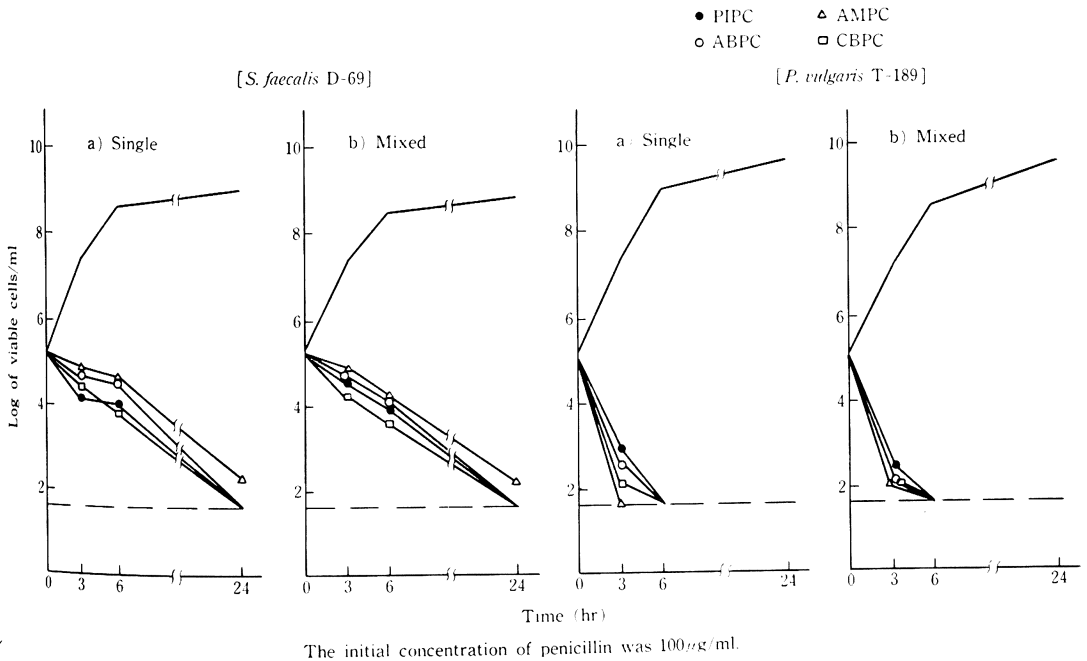
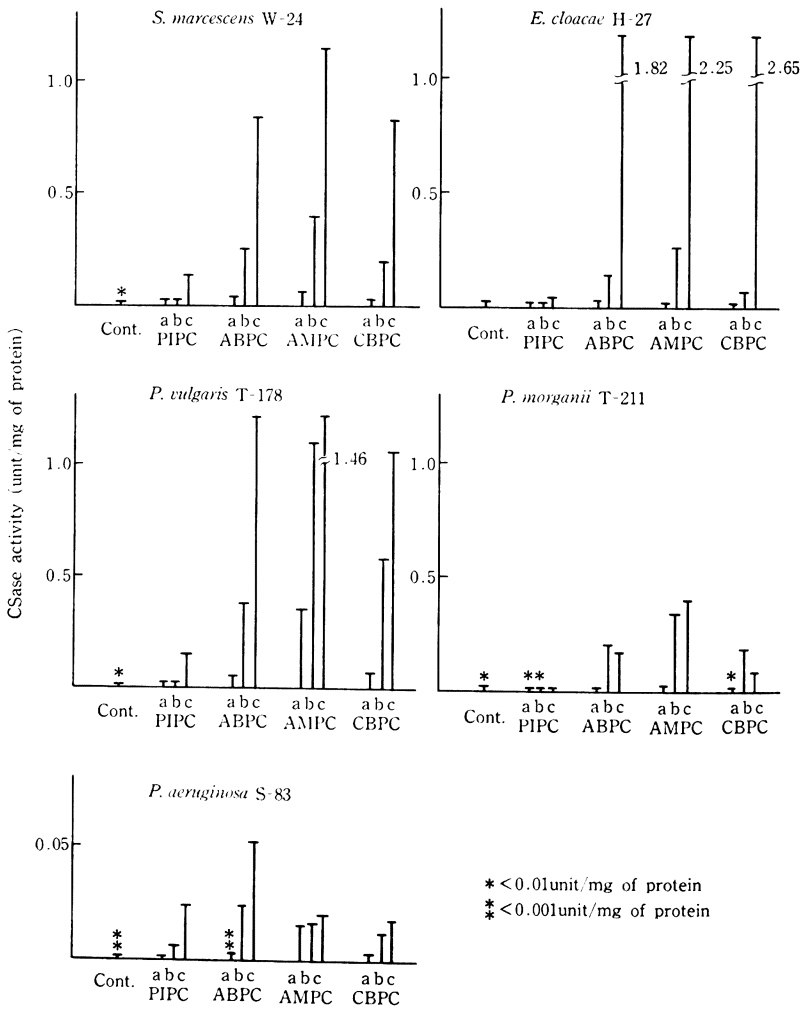


Table 2 Stability of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC to  $\beta$ -lactamase

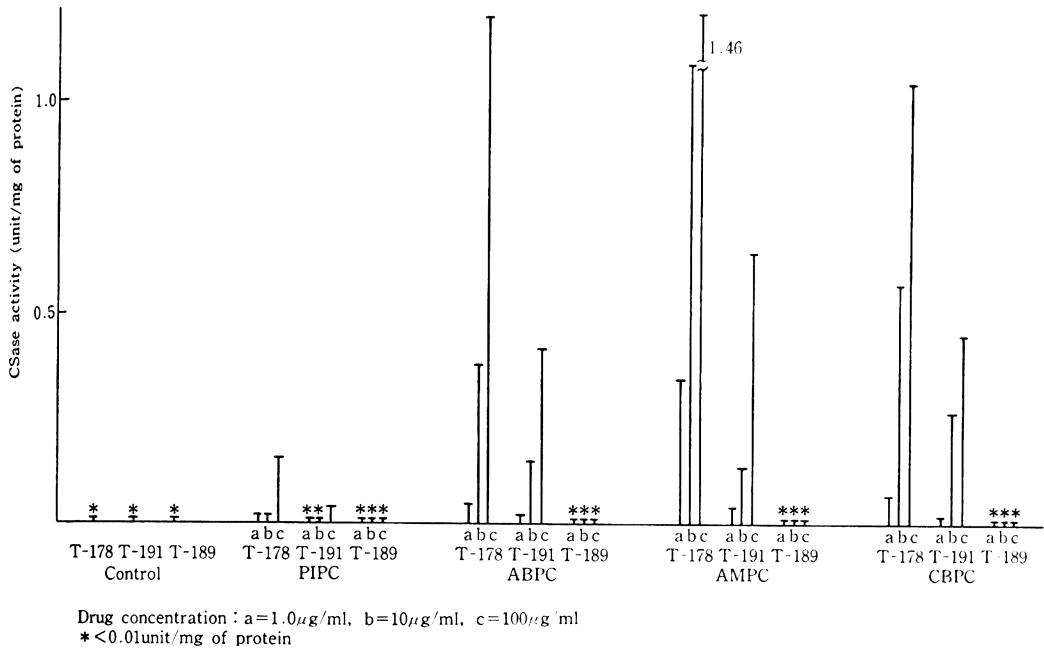
Enzyme source	Type of $\beta$ -lactamase	Relative rate of hydrolysis <sup>a)</sup>				
		PIPC	ABPC	AMPC	CBPC	CER
<i>S. marcescens</i> W-24	CSase	0.1	0.1	0.1	<0.1	100
<i>E. cloacae</i> H-27	CSase	0.2	0.6	0.6	<0.1	100
<i>P. morganii</i> T-211	CSase	2	4	4	<0.1	100
<i>P. vulgaris</i> T-178	CXase	22	24	25	1.4	100
<i>P. aeruginosa</i> S-83	CSase	6	8	6	0.2	100
<i>E. coli</i> GN 5482	CSase	3	5	5	0.2	100

<sup>a)</sup> Relative rates of hydrolysis are expressed in the percentage of hydrolysis of cephaloridine.  
The concentration of each substrate was 100  $\mu$ M.

Fig. 6 Inducer activity of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC in CSase-producing strains



Drug concentration : a=1.0 $\mu$ g/ml, b=10 $\mu$ g/ml, c=100 $\mu$ g/ml

Fig.7 Inducer activity of PIPC, ABPC, AMPC and CBPC in *P. vulgaris* T-178, T-191, and T-189

受けなかった。一方、*S. faecalis* D-69 は *P. vulgaris* によって影響の受け方が異なっていた。すなわち、*P. vulgaris* T-178 との混合培養時では、*S. faecalis* D-69 に対する PIPC の殺菌性は単独培養時と同様殺菌的であったが、ABPC、AMPC および CBPC では、いずれも単独培養時には殺菌的に作用するにもかかわらず、混合培養時では6時間以後に再増殖が認められた。*P. vulgaris* T-189 との混合培養時では、各薬剤とも *S. faecalis* D-69 に対して単独培養時と同様殺菌的に作用した。いずれも混合培養時の *S. faecalis* に対する薬剤の殺菌性は AMPC を除いて *P. vulgaris* 単独培養時の殺菌性と比較的良好一致していた。

#### 5. $\beta$ -lactamase に対する安定性

各菌株由来の  $\beta$ -lactamase に対する薬剤の安定性を CER を 100 とした相対加水分解速度で求めた (Table 2)。CBPC はいずれの  $\beta$ -lactamase に対しても高い安定性を示した。PIPC、ABPC、AMPC は、*P. vulgaris* T-178、*P. aeruginosa* S-83 由来の  $\beta$ -lactamase に対して若干安定性は劣るものの、他の  $\beta$ -lactamase に対しては比較的安定で、3 剤とも類似した値を示した。

#### 6. 薬剤の $\beta$ -lactamase 誘導能

各薬剤の  $\beta$ -lactamase 誘導活性を Fig.6 に示す。PIPC の誘導能はいずれの菌株においても非常に低かったが、ABPC、AMPC および CBPC は高い誘導能を示し、高濃度で高くなる傾向が認められた。*P. aeruginosa*

S-83 における誘導時の活性は、他の菌株よりも低値を示した。さらに、Fig.7 に示したように *P. vulgaris* T-178、T-191、T-189 に対する各薬剤の誘導能を比較すると、*P. vulgaris* T-178 で最も高く、次いで *P. vulgaris* T-191 であり、*P. vulgaris* T-189 ではいずれの濃度においてもほとんど酵素誘導は認められなかった。

### III. 考 察

今回、我々は複数菌感染において分離頻度の高い *S. faecalis* と  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性菌とを試験管内で混合培養し、penicillin 系薬剤の *S. faecalis* に対する殺菌力が単独および混合培養時でどのように変動するかについて検討した。

その結果、誘導的な  $\beta$ -lactamase 産生菌との混合培養時には、PIPC、CBPC はほとんど影響を受けなかったが、ABPC、AMPC では大きく影響を受け殺菌力が低下した。一方、構成的な  $\beta$ -lactamase 産生菌との混合培養時には PIPC は程度の差はあるものの ABPC、AMPC と同様影響を受け殺菌力が低下した。この理由として混合相手菌としたグラム陰性菌の産生する  $\beta$ -lactamase の関与が考えられた。そこで  $\beta$ -lactamase に対する各 penicillin 系薬剤の安定性について検討したが、ABPC、AMPC、PIPC にはその程度に大きな差は認められず、混合培養時の *S. faecalis* に対する PIPC、ABPC、AMPC の殺菌力に及ぼす影響の差を説明できなかった。そこで誘導的に  $\beta$ -lactamase を産生する菌に対する各

薬剤の  $\beta$ -lactamase 誘導能を検討したところ、いくつかの報告<sup>9-11)</sup>にもみられるように PIPC は  $\beta$ -lactamase 誘導能が非常に低く、ABPC、AMPC、CBPC では高い誘導能を示すことが明らかとなった。したがって、混合培養時の *S. faecalis* に対する PIPC、ABPC および AMPC の殺菌力の差は混合相手菌の産生する  $\beta$ -lactamase 量の差による薬剤の不活化の程度に起因するものと考えられた。今回の検討で、PIPC が誘導的に  $\beta$ -lactamase を産生する菌との混合培養時に *S. faecalis* に対する殺菌力は低下せず、構成的に  $\beta$ -lactamase を産生する菌との混合培養時に低下した結果もこれを裏付けている。ところで、CBPC は  $\beta$ -lactamase 誘導能が、ABPC、AMPC と同様高いにもかかわらず  $\beta$ -lactamase 産生菌との混合培養時に *S. faecalis* に対する殺菌力の低下がほとんど認められなかったが、おそらく、 $\beta$ -lactamase に対する安定性が ABPC、AMPC より優れているためと考えられる。次に、誘導的に産生する  $\beta$ -lactamase 活性が異なる *P. vulgaris* を用い、*S. faecalis* D-69 との混合培養時の培養液中での薬剤の安定性と生菌数変化についても更に詳細に検討を行なった。誘導される  $\beta$ -lactamase 活性の高い *P. vulgaris* T-178 との混合培養時には、PIPC > CBPC > ABPC、AMPC の順に安定であり、*S. faecalis* D-69 に対して PIPC は殺菌的であったが、ABPC、AMPC、CBPC では再増殖が認められた。なお、データは示さなかったが *P. vulgaris* T-191 との混合培養時にも PIPC、ABPC、AMPC は *P. vulgaris* T-178 との混合培養時と同傾向を示した。 $\beta$ -lactamase の誘導がほとんど認められない *P. vulgaris* T-189 との混合培養時には、いずれの薬剤も対照群と同様安定であり、*S. faecalis* D-69 および *P. vulgaris* T-189 に対しても殺菌的に作用していた。この殺菌力と培養液中での薬剤の安定性、薬剤の  $\beta$ -lactamase 誘導能および酵素に対する安定性の関係は、南ら<sup>11)</sup>が *E. cloacae* を用いて示した結果と類似していた。このように、*P. vulgaris* 各菌株において誘導される  $\beta$ -lactamase 活性の程度が、各 *P. vulgaris* 単独培養時および *S. faecalis* D-69 との混合培養時の薬剤の安定性の結果によく反映されており、薬剤の消長と混合培養時の *S. faecalis* D-69 に対する殺菌力の結果とはよく相関していた。

以上、単独感染時には強い抗菌力を示す薬剤であっても、 $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性菌との複数菌感染時には混合菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対する安定性が劣ったり、あるいは酵素誘導能の高い薬剤では抗菌力の低下が懸念される。

#### 文 献

- 1) 加藤直樹, 他: 外来患者における尿路感染菌の変遷. *Chemotherapy* 30: 291~300, 1982
- 2) 金子裕憲, 北原 研, 富永登志, 岸 洋一, 新島端夫, 岩本幸子: *Streptococcus faecalis* の分離された尿路感染症の臨床的検討. *Chemotherapy* 32: 685~691, 1984
- 3) 大和田 進, 谷口棟一郎, 横森忠敏: 外科術後感染症の変遷一特に, セフェム系第3世代抗生剤の出現以降一. *Chemotherapy* 33: 245~252, 1985
- 4) YU, V. L.: Enterococcal superinfection and colonization after therapy with moxalactam, a new broad-spectrum antibiotic. *Ann. Intern. Med.* 94: 784~785, 1981
- 5) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) NOVICK, R. P.: Micro-iodometric assay for penicillinase. *Biochem. J.* 83: 236~240, 1962
- 7) WALEY, S. G.: A spectrophotometric assay of  $\beta$ -lactamase action on penicillins. *Biochem. J.* 139: 780~781, 1974
- 8) LOWRY, O. H.; N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265~275, 1951
- 9) MINAMI, S.; A. YOTSUJI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Induction of  $\beta$ -lactamase by various  $\beta$ -lactam antibiotics in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 382~385, 1980
- 10) YOTSUJI, A.; S. MINAMI, Y. ARAKI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Inducer activity of  $\beta$ -lactam antibiotics for the  $\beta$ -lactamase of *Proteus rettgeri* and *Proteus vulgaris*. *J. Antibiotics* 35: 1590~1593, 1982
- 11) 南 新三郎, 四辻 彰, 荒木春美, 中島博美, 渡辺泰雄, 保田 隆, 才川 勇, 三橋 進: *Enterobacter cloacae* に対する  $\beta$ -lactam 剤の抗菌作用 第二報 Penicillin 系薬剤の抗菌活性と  $\beta$ -lactamase 誘導. *Chemotherapy* 32: 272~278, 1984



ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS  
AGAINST *STREPTOCOCCUS FAECALIS*

BACTERICIDAL ACTIVITIES OF PENICILLINS AGAINST *STREPTOCOCCUS FAECALIS* IN MIXED CULTURES WITH  $\beta$ -LACTAMASE PRODUCING GRAM-NEGATIVE BACTERIA

KATSUHIKO KUMANO, SHINZABUROU MINAMI, NAOKO ŌGAKE,  
YASUO WATANABE, TAKASHI YASUDA and ISAMU SAIKAWA

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

Bactericidal activities of penicillins against *S. faecalis* in single and mixed cultures with  $\beta$ -lactamase producing gram-negative bacilli were investigated by measurement of minimum bactericidal concentration (MBC).

Bactericidal effects of ampicillin and amoxicillin against *S. faecalis* were remarkably reduced in most mixed cultures. That of piperacillin (PIPC) was reduced in mixed cultures with strains producing constitutive  $\beta$ -lactamase, but were not reduced in the case of mixed cultures with inducible  $\beta$ -lactamase producing strains.

The stability of these penicillins against  $\beta$ -lactamases of inducible  $\beta$ -lactamase producing strains used as the combination partner in mixed cultures and their inducer activities for  $\beta$ -lactamase production were also studied. Though all penicillins were stable to various  $\beta$ -lactamases, there was a appreciable difference in the inducibility of these penicillins. PIPC hardly induced  $\beta$ -lactamase production, while other penicillins showed very high inducer activities.

Accordingly, it seemed that the difference in the bactericidal effects of penicillins against *S. faecalis* in mixed cultures was attributable to the degree of inactivation of penicillins by  $\beta$ -lactamase derived from the combination partner based on their inducer activities for  $\beta$ -lactamase production.