

# Aspoxicillin および他剤の postantibiotic sub-MIC effect

押田 忠弘・芝田 和夫・松下 忠弘

大橋 元明・山口東太郎

田辺製薬(株)薬理研究所\*

(平成6年4月14日受付・平成6年6月29日受理)

Postantibiotic effect (PAE) 期の菌に対する sub-MIC の抗菌薬の作用, すなわち postantibiotic sub-MIC effect (PASE) を aspoxicillin および他剤について *in vitro* で検討した。Aspoxicillin の *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* に対する PASE および *S. aureus* に対する temafloxacin, ciprofloxacin, tetracycline, erythromycin の PASE を調べた結果, いずれの場合も MIC 以上の抗菌薬で前処理された PAE 期の菌は, 未処理の対数増殖期の菌と比べ, sub-MIC の抗菌薬に対し感受性が高まり, より長い間増殖抑制を受ける傾向が認められた。Aspoxicillin と *S. pneumoniae*, *S. aureus* および *E. coli* の組み合わせ, さらに temafloxacin と *S. aureus* の組み合わせでは, sub-MIC の抗菌薬を PAE 期の菌に作用させた場合, 初期の1~2時間殺菌作用が観察された。生体内における抗菌薬の菌に対する作用様式や抗菌薬の投与間隔を考える際, PASE は1つの重要な因子であると考えられる。

**Key words:** aspoxicillin, PASE, sub-MIC, PAE, postantibiotic

抗菌薬使用時の治療効果の向上, 副作用の軽減, あるいはコストの低減を目的として抗菌薬の効果的投与法が研究されている。Postantibiotic effect (PAE) は抗菌薬を細菌に一定時間作用させた後におこる細菌増殖の抑制効果と定義され, 投与間隔を考慮する際の重要な因子である<sup>1,2,3)</sup>。

抗菌薬を単回投与した場合, 生体における薬剤濃度は一般に感染菌の MIC 以上の濃度域から sub-MIC 域に推移するので, MIC 以上の抗菌薬によって誘導された PAE 状態の菌に対する sub-MIC の抗菌薬の作用は重要な意義を持つと考えられる。最近 PAE 期の菌が sub-MIC の抗菌薬にさらされると増殖が強く抑制されるという現象が *in vitro* および *in vivo* において見いだされた。この現象は Postantibiotic sub-MIC effect (PASE) と名付けられ, いくつかの菌と抗菌薬の組み合わせで調べられている<sup>4)</sup>。Odenholtらはベンジルペニシリンにより誘導された PAE 期の *Streptococcus pyogenes* が sub-MIC のベンジルペニシリンに対し, 正常の菌と比べて感受性が増していることを示し, 投与間隔を考える際の重要な因子である可能性を報告した<sup>5,6)</sup>。菊地らは, 感染性心内膜炎由来の *Streptococcus sanguis* についてベンジルペニシリンで誘導された PAE 期の菌に対するベンジルペニシリンの作用を調べ, 溶菌を示す株では PASE が認められるが, トランス株では

PASE が認められないことを示した<sup>7)</sup>。また, 菊池らはアミノ配糖体によって誘導された PAE 期の緑膿菌が sub-MIC 濃度の  $\beta$ -ラクタム剤に感受性が増していることを示し, PASE が併用療法における治療効果にも関与している可能性を示した<sup>8)</sup>。我々は aspoxicillin が *Staphylococcus aureus* に対して *in vitro* で PASE を示すこと, さらにマウス大腿感染モデルにおいても MIC 以下の濃度の aspoxicillin が PAE 期の菌の増殖を抑制していることを示した<sup>9)</sup>。

本論文では aspoxicillin の PASE を *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* および *Escherichia coli* まで菌種を拡げて検討した。さらに  $\beta$ -ラクタム剤以外の抗菌薬についても PASE が認められるかどうかを検討するためにニューキノロン剤として temafloxacin および ofloxacin を選び, また静菌的作用を示す抗菌薬として tetracycline および erythromycin を選んでそれぞれの *S. aureus* に対する PASE を *in vitro* で検討した。

## I. 材料と方法

菌株 *S. pneumoniae* IID554, *S. aureus* 209 P JC-1, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。

抗菌薬: Aspoxicillin (ASPC, 田辺製薬), erythromycin (EM, シグマ社), tetracycline (TC, シグマ

\* 埼玉県戸田市川岸2-2-50

社), temafloxacin (TMFX, 田辺製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬) を用いた。

MIC 測定法: 感受性ブイオン培地 (STB, 栄研化学) を用い  $1 \sim 5 \times 10^8$  cfu/ml の接種菌量で, マクロダイリューション法により行い  $37^\circ\text{C}$  で 16 時間培養後に生育を肉眼で判定した。S. pneumoniae の場合は 5% 非働化馬血清を含む STB を用いた。

Sub-MIC の抗菌薬による増殖抑制: STB で一夜培養した菌液を新鮮 STB を入れた中試へ  $1 \sim 5\%$  容量接種し,  $37^\circ\text{C}$  で  $1 \sim 3$  時間培養した。濁度 (OD 620) が  $0.1 \sim 0.3$  を示した対数増殖期の菌液を, 計算上濁度が 0.005 を示すように新鮮 STB で希釈した。

この菌液 (約  $1 \times 10^8$  cfu/ml) を MIC の 4 倍濃度の抗菌薬 (TMFX および OFLX については  $2 \times$  MIC) で  $37^\circ\text{C}$ , 1 時間処理し, 抗菌薬前処理菌とした。

抗菌薬で前処理した菌液 6 ml を遠心 (6,000 rpm 5 min 室温) により集菌し,  $37^\circ\text{C}$  に保温した STB で 1 回洗浄し, 次に 60 ml の保温した STB に懸濁した。これを 8 ml ずつ試験管に分注し, それぞれに最終濃度が定められた sub-MIC (0.5, 0.25, 0.125,  $0.0625 \times$  MIC) になるように抗菌薬を添加し, 以後経時的に生菌数を測定した。PAE を誘導するのに用いた抗菌薬と同じ抗菌薬で sub-MIC の作用を調べた。未処理の菌に対する sub-MIC の抗菌薬の影響を検討するため, 抗菌薬で前処理した菌液の予想される生菌数とほぼ等しくなるよう対数増殖期の菌液を STB で希釈し, 上記と同じ洗浄操作を行い, sub-MIC の抗菌薬を添加して生菌数を同時に調べた。

生菌数の測定: 生理食塩水にて 10 倍の階段希釈菌液を作製し, それぞれ  $100 \mu\text{l}$  ずつ感受性ディスク用培地 (STA, 栄研化学) にて作製した寒天平板上に塗布し  $37^\circ\text{C}$  で 24 時間培養後, 生じたコロニーを数えた。S. pneumoniae の場合は 5% 非働化馬血清を含む STB を液体培地に, 5% 馬脱繊維血を加えた STA を寒天平板に用いた。

増殖抑制効果の算出方法: 増殖曲線をもとに下記の数値を求めた。

Growth Time (GT) = 測定開始時の生菌数が 10 倍増加するのに必要な時間

Postantibiotic Effect (PAE) = (抗菌薬前処理菌の GT) - (未処理菌の GT)

Sub-MIC Effect (SE) = (未処理菌の sub-MIC 存在下での GT) - (未処理菌の GT)

Postantibiotic sub-MIC Effect (PASE) = (抗菌薬前処理菌の sub-MIC 存在下での GT) - (抗菌薬前処理菌の GT)

Pre-exposure Effect (PE) = PASE - SE

Sub-MIC の抗菌薬の存在により増殖が完全に抑制された場合には, これらの因子の計算は行わなかった。

## II. 結 果

ASPC の S. pneumoniae IID 554, E. faecalis ATCC 29212, S. aureus 209 P JC-1 および E. coli NIHJ JC-2 に対する MIC はそれぞれ 0.125, 4, 4, および  $2 \mu\text{g/ml}$  であった。S. aureus 209 P JC-1 に対する TMFX, OFLX, TC および EM の MIC はそれぞれ 0.25, 0.5, 0.25 および  $0.25 \mu\text{g/ml}$  であった。

各種菌株の対数増殖期あるいは ASPC で誘導された PAE 期に対する sub-MIC の ASPC による増殖抑制効果を Fig. 1 に示した。図より算出した postantibiotic sub-MIC effect (PASE) と pre-exposure effect (PE) を Table 1 に示した。

S. pneumoniae IID 554 において抗菌薬未処理の菌 (Fig. 1 a) に対する sub-MIC の ASPC による増殖抑制効果は小さかった。一方, 4 MIC の ASPC で 1 時間処理した場合 PAE は 1.2 時間であり, そのとき sub-MIC の ASPC が存在すると顕著な増殖の抑制が観察された (Fig. 1 b)。0.0625 MIC という低濃度存在下で 10 倍増殖するのに必要な時間 GT は 3.7 時間に延長し, sub-MIC 非存在下の GT と比較した時の延長分である PASE は 0.9 時間であった。sub-MIC の濃度依存的に PASE も延長した。0.25 MIC および 0.5 MIC では, PAE 期の菌に対する殺菌作用が初期の 1.5 時間まで認められ, 0.5 MIC で最大 79% の生菌数の減少が観察された。この時 PASE は  $> 7.2$  h を示し, また ASPC 前処理による sub-MIC 効果の延長作用, すなわち PE は  $> 6.9$  h と長かった。

S. aureus 209 P JC-1 において抗菌薬未処理の菌に対する sub-MIC の ASPC による増殖抑制効果 (Fig. 1 c) は 0.25 MIC 以下ではあまり認められなかった。0.5 MIC では 6 時間まで弱い殺菌作用が認められた。これに対し ASPC で前処理した菌は 1.2 h の PAE を示し, 0.5 MIC では未処理菌に対するよりも強い殺菌作用が認められた。0.25 MIC, 0.125 MIC では最初の  $1 \sim 2$  時間殺菌作用を伴う増殖抑制効果が認められた (Fig. 1 d)。0.25 MIC では最大 80% の菌数減少が認められ, PASE は 4.2 h まで延長し, PE は 3.5 h であった。

E. faecalis ATCC 29212 に対する ASPC の PAE は 0.8 h であり, 前処理した場合 0.5 MIC でわずかな殺菌作用が認められ, 0.25 MIC では 1.3 h の PASE を示した (Fig. 1 e, f)。

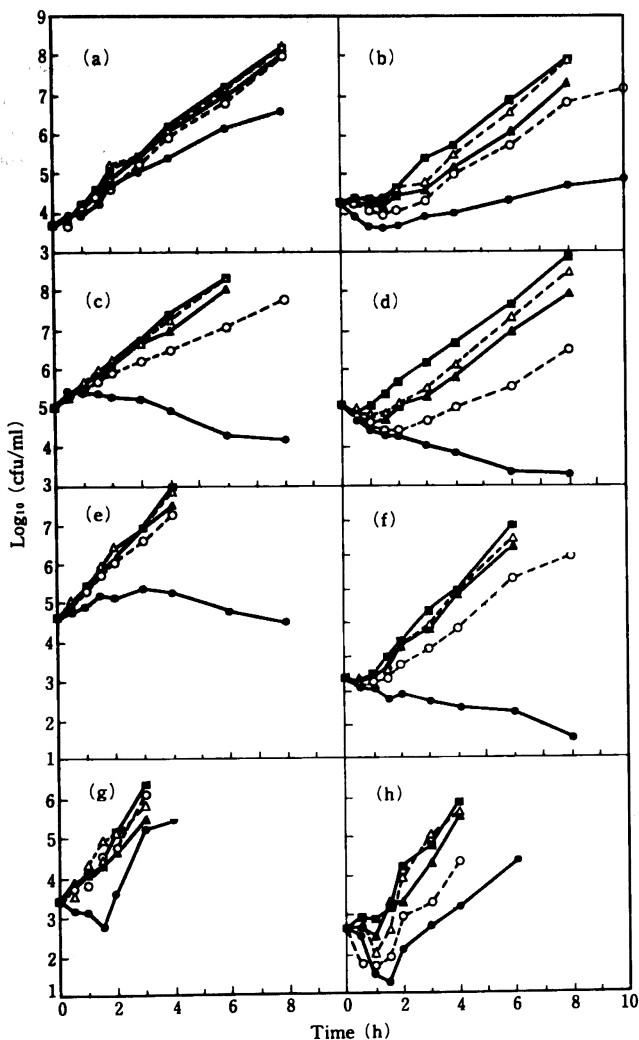


Fig. 1. Growth curves of non-exposed and pre-exposed bacterial cultures in the presence of aspoxicillin at  $0.0625 \times \text{MIC}$  ( $\Delta$ ),  $0.125 \times \text{MIC}$  ( $\blacktriangle$ ),  $0.25 \times \text{MIC}$  ( $\circ$ ) and  $0.5 \times \text{MIC}$  ( $\bullet$ ) and control ( $\blacksquare$ ). *Streptococcus pneumoniae* II D 554 non-exposed (a) and pre-exposed (b), *Staphylococcus aureus* 209 P JC-1 non-exposed (c) and pre-exposed (d), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 non-exposed (e) and pre-exposed (f), and *Escherichia coli* non-exposed (g) and pre-exposed (h).

*E. coli* NIHJ JC-2 に対する ASPC の PAE は認められなかったが、前処理した場合 0.25 MIC 以下の濃度でも殺菌作用が認められた。PASE は sub-MIC の濃度依存的に延長し、0.5 MIC のとき 3.1 h を示し

た。このとき PE は 2.2 h であった。(Fig. 1g, h)。

*S. aureus* 209 P JC-1 に対する各種抗菌薬の作用を Fig. 2 および Table 2 に示した。未処理の菌に対する TMFX の sub-MIC の作用は 0.25 MIC 以下で

Table 1. Post-antibiotic sub-MIC effect and pre-exposure effect of aspoxicillin on *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli*

Strain	Drop in bacterial count <sup>a)</sup> (logs)	PAE (h)	Sub-MIC concn ( $\times$ MIC)	Unexposed		Pre-exposed		Pre-exposure effect (h)
				growth time (h)	sub-MIC effect (h)	growth time (h)	post-antibiotic sub-MIC effect (h)	
<i>S. pneumoniae</i> IID 554	0.5	1.2	0	1.6		2.8		
			0.0625	1.6	0.0	3.7	0.9	0.9
			0.125	1.8	0.2	4.2	1.4	1.2
			0.25	2.2	0.6	4.7	1.9	1.3
			0.5	1.9	0.3	>10	>7.2	>6.9
<i>S. aureus</i> 209 P JC-1	0.1	1.2	0	1.6		2.8		
			0.0625	1.7	0.1	3.9	1.1	1.0
			0.125	1.9	0.3	4.4	1.6	1.3
			0.25	2.3	0.7	7.0	4.2	3.5
			0.5	* <sup>b)</sup>		*		
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	1.8	0.8	0	1.1		1.9		
			0.0625	1.1	0.0	2.1	0.2	0.2
			0.125	1.2	0.1	2.2	0.3	0.2
			0.25	1.4	0.3	3.2	1.3	1.0
			0.5	*		*		
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.4	0.2	0	1.6		1.7		
			0.0625	1.1	-0.5	1.9	0.2	0.7
			0.125	1.6	0.0	2.4	0.7	0.7
			0.25	1.4	-0.2	3.4	1.7	1.9
			0.5	2.5	0.9	4.8	3.1	2.2

<sup>a)</sup>Drop in bacterial count after antibiotic pre-exposure

<sup>b)</sup>No growth was observed within 8 h in the presence of the sub-MIC of the antibiotic.

は小さかった。前処理により1.5 hのPAEが認められ、前処理菌に対し0.25および0.5 MICで初期に殺菌作用が認められた。0.5 MICのとき最大で88%の生菌数が減少した。0.25 MICのときPASEは2.1 h, PEは1.2 hであった (Fig. 2 a, b)。

OFLXの場合、未処理の菌に対してはTMFXと同様な傾向を示した。処理後の菌に対する作用はTMFXより弱く、sub-MICによる作用初期の殺菌作用は認められなかった (Fig. 2 c, d)。TCは前処理の際静菌的作用を示し、PAEは1.3 hであった。sub-MICによる抑制効果は前処理により増強され0.25 MICのTC存在下で3.3 hのPASE, 2.0 hのPEが認められた (Fig. 2 e, f)。EMは0.25 MICのEM存在下のPEが-0.1 hと小さい値を示した以外はTCとほぼ同様の傾向を示した (Fig. 2 g, h)。

### III. 考 察

ASPCの3種のグラム陽性菌と大腸菌に対するPASEと*S. aureus*に対するTMFX, OFLX, TCお

よびEMのPASEを調べた。PASEとSEの差であるPEは、抗菌薬前処理によってsub-MICによる増殖抑制効果がどれだけ延長するかを示す。このPEは今回調べた抗菌薬と菌の組み合わせでほとんどの場合に正の値をとり、しかもsub-MICの濃度の上昇とともに延長する傾向が認められた。したがって、MIC以上の抗菌薬で前処理された菌は、未処理の対数増殖期の菌と比べ、同じ抗菌薬のsub-MICに対し感受性が高く、より長い間増殖抑制を受ける傾向があることが明らかとなった。さらにASPCと*S. pneumoniae*, *S. aureus*および*E. coli*の組み合わせ、また、TMFXと*S. aureus*の組み合わせでは、sub-MICを前処理菌に作用させた場合、初期に顕著な殺菌作用が認められた。この殺菌作用も増殖抑制効果が延長する要因であることが明らかとなった。このような殺菌作用はもと静菌的に働くTCやEMには認められなかった。

通常sub-MICの影響は抗菌薬で前処理をしない正

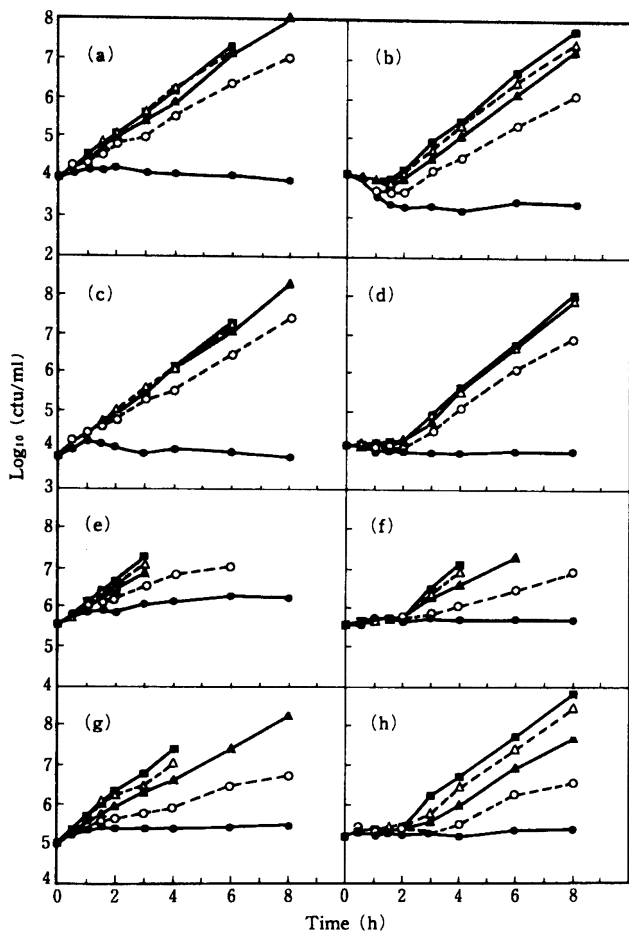


Fig. 2. Growth curves of non-exposed and pre-exposed cultures of *Staphylococcus aureus* 209 P JC-1 in the presence of the antibiotic at  $0.0625 \times \text{MIC}$  ( $\Delta$ ),  $0.125 \times \text{MIC}$  ( $\blacktriangle$ ),  $0.25 \times \text{MIC}$  ( $\circ$ ) and  $0.5 \times \text{MIC}$  ( $\bullet$ ) and in the control ( $\blacksquare$ ). Effect of temafloxacin on non-exposed (a) and pre-exposed cultures (b), ofloxacin on non-exposed (c) and pre-exposed cultures (d), tetracycline on non-exposed (e) and pre-exposed cultures (f) and erythromycin on non-exposed (g) and pre-exposed cultures (h).

常の菌に対して調べられ、形態の変化、繊毛の減少、感染力の低下、免疫との協作用等が報告されている<sup>10)</sup>。しかし、一般に抗菌薬を単回投与した場合、菌は生体内においてまず MIC 以上の濃度にさらされ、次に sub-MIC にさらされる。したがって MIC 以上の濃度で前処理した菌に対して sub-MIC の効果を調べることは重要であり、PAE よりも生体における状

態をよく反映している面があると考えられる。今回、sub-MIC の存在により菌の増殖が長く抑制されることが示されたが、このような効果は抗菌薬の投与間隔を考える上で重要な因子であると考えられる。特に、半減期が長く sub-MIC を維持する時間が長い抗菌薬については大きな意味を持つことが予想される。半減期の長い抗菌薬として teicoplanin の *E. faecalis* に対

Table 2. Post-antibiotic sub-MIC effect and pre-exposure effect of temafloxacin, ofloxacin, tetracycline and erythromycin on *Staphylococcus aureus*

Drug	Drop in bacterial count <sup>a)</sup> (logs)	PAE (h)	Sub-MIC concn ( $\times$ MIC)	Unexposed		Pre-exposed		Pre-exposure effect (h)
				growth time (h)	sub-MIC effect (h)	growth time (h)	post-antibiotic sub-MIC effect (h)	
Temafloxacin	1.3	1.5	0	1.8		3.3		
			0.0625	1.8	0.0	3.6	0.3	0.3
			0.125	1.9	0.1	4.0	0.7	0.6
			0.25	2.7	0.9	5.4	2.1	1.2
			0.5	* <sup>b)</sup>		*		
Ofloxacin	1.4	1.5	0	1.8		3.3		
			0.0625	1.8	0.0	3.3	0.0	0.0
			0.125	1.9	0.1	3.5	0.2	0.1
			0.25	2.1	0.3	4.1	0.8	0.5
			0.5	*		*		
Tetracycline	0.0	1.3	0	1.8		3.1		
			0.0625	2.1	0.3	3.4	0.3	0.0
			0.125	2.3	0.5	3.9	0.8	0.3
			0.25	3.1	1.3	6.4	3.3	2.0
			0.5	>8.0	>6.2	>8.0	>4.9	
Erythromycin	-0.1	1.4	0	1.5		2.9		
			0.0625	1.5	0.0	3.6	0.7	0.7
			0.125	2.2	0.7	4.4	1.5	0.8
			0.25	4.5	3.0	5.8	2.9	-0.1
			0.5	*		*		

<sup>a)</sup>Drop in bacterial count after antibiotic pre-exposure

<sup>b)</sup>No growth was observed within 8 h in the presence of the sub-MIC of the antibiotic.

する PASE<sup>11)</sup> や vancomycin, roxithromycin, sparfloxacin の *S. pyogenes* や *S. pneumoniae* に対する PASE<sup>12)</sup> が *in vitro* で調べられており、いずれも顕著な増殖抑制効果を示している。

ASPC は *in vivo* 感染モデルにおいて *in vitro* での抗菌活性から期待される以上に優れた効果を示す<sup>13-16)</sup>。ASPC は注射用ペニシリン剤中ではもっとも長い半減期を示し、血清中および組織中における濃度が高く推移することがその原因と考えられているが<sup>17,18)</sup>、今回示した PAE 期の菌に対する sub-MIC の効果もその優れた治療効果に寄与している可能性が十分にあると考えられる。

また、抗菌薬の併用療法においては投与順序が問題となるが、菊池らはアミノグリコシド剤と  $\beta$ -ラクタム剤の投与順序による相乗効果にはアミノグリコシド剤によって誘導された PAE 期の緑膿菌に対する  $\beta$ -ラクタム剤の PASE が影響している可能性を示した<sup>9)</sup>。PAE 期の菌に対する各種抗菌薬の作用を調べ

ることは併用療法における投与順序を決定する理論的な根拠を与えるものとして興味深い。

#### 文 献

- 1) Vogelmann B S, Craig W A: Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemother* 15, Suppl A: 37~46, 1985
- 2) Leggett J E, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelmann B, Calame W, Mattie H, Craig W A: Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 159: 281~292, 1989
- 3) Craig W A: Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to *in-vitro* phenomena and to treatment of infections in man. *J Antimicrob Chemother* 31, Suppl D: 149~158, 1993
- 4) Cars O, Odenholt-Tornqvist I: The post-antibiotic sub-MIC effect *in vitro* and *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 31, Suppl D: 159~166, 1993
- 5) Odenholt I, Holm S E, Cars O: Effects of benzylpe-

- nicillin on *Streptococcus pyogenes* during the postantibiotic phase *in vitro*. J Antimicrob Chemother 24: 147~156, 1989
- 6) Odenholt I, Holm S E, Cars O: Effects of supra- and sub-MIC benzylpenicillin concentrations on group A  $\beta$ -haemolytic streptococci during the postantibiotic phase *in vivo*. J Antimicrob Chemother 26: 193~201, 1990
  - 7) 菊池 賢, 清水喜八郎: PAE と臨床的意義。日本臨床 50: 1165~1172, 1992
  - 8) 菊池 賢, 春木宏介, 柴田雄介, 長谷川裕美, 江成唯子, 片平潤一, 戸塚恭一, 清水喜八郎, 渡辺忠洋: 緑膿菌に対する各種抗菌剤の postantibiotic sub-MIC effect. Chemotherapy 41: 948~954, 1993
  - 9) Oshida T, Onta T, Nakanishi N, Matsushita T, Yamaguchi T: Activity of sub-minimal inhibitory concentrations of aspoxicillin in prolonging the postantibiotic effect against *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 26: 29~38, 1990
  - 10) Lorian V, Gemmell C G: Effect of low antibiotic concentrations on bacteria: Effects on ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses. In Antibiotics in Laboratory Medicine 3rd Ed. (Lorian V ed.), pp. 493~555, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA. 1991
  - 11) Winstanley T, Edwards C, Hastings M: Post-antibiotic effect of teicoplanin. J Antimicrob Chemother 27: 683~684, 1991
  - 12) Odenholt-Tornqvist I, Lowdin E, Cars O: Post-antibiotic sub-MIC effects of vancomycin, roxithromycin, sparflaxacin and amikacin. Antimicrob Agents Chemother 36: 1852~1858, 1992
  - 13) 谷 佳都, 早坂治男, 石井信男, 春日 修, 山口東太郎, 大島 慧: TA-058 の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 32, Suppl 2: 90~98, 1984
  - 14) Ueno K, Watanabe K, Bunai M, Kobayashi T, Aoki M, Maezawa I, Sakuma Y, Yoshida H, Yamaguchi T: Effect of aspoxicillin on anaerobic bacteria. Jap J Antibiotics 38: 1516~1528, 1985
  - 15) 石井信男, 谷 佳都, 春日 修, 佐久間由光, 奥野哲, 松下忠弘, 山口東太郎: 肺炎桿菌によるマウス実験肺炎の場における aspoxicillin の治療効果。Chemotherapy 37: 271~279, 1989
  - 16) 奥野 哲, 佐久間由光, 岩崎 仁, 山口東太郎: 実験的化膿性中耳炎モルモットにおける aspoxicillin の薬効評価。Chemotherapy 37: 909~914, 1989
  - 17) Okuno S, Maezawa I, Sakuma Y, Matsushita T, Yamaguchi T: Effect of the hydroxyl group of the *p*-hydroxyphenyl moiety of aspoxicillin, a semisynthetic penicillin, on its pharmacokinetic property. J Antibiotics 41: 239~246, 1988
  - 18) 松下忠弘, 香山恵子, 山口東太郎: ヒト血中濃度に simulate した *in vivo* model における aspoxicillin の殺菌作用。Jpn J Antibiotics 38: 1819~1826, 1985

## Post-antibiotic sub-MIC effects of aspoxicillin and other antibiotics

Tadahiro Oshida, Kazuo Shibata, Tadahiro Matsushita,  
Motoaki Ohashi and Totarou Yamaguchi

Pharmacological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co.,  
Ltd., 2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama 335, Japan

"Post-antibiotic sub-MIC effect (PASE)" is defined as growth suppression of a post-antibiotic effect (PAE) phase bacterium by the sub-MIC of an antibiotic. The PASEs of aspoxicillin for *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* and of temafloxacin, ofloxacin, tetracycline and erythromycin for *S. aureus* were investigated *in vitro*. A PAE was induced by exposing strains to 2× or 4× the MIC of the antibiotic for 1 h. After removing the antibiotic by washing the bacterial culture, the cells were exposed to different sub-inhibitory concentrations (0.0625, 0.125, 0.25 and 0.5× the MIC) of the same drug, and growth curves were examined later. Unexposed controls were exposed to the sub-MICs of the antibiotic to determine their sub-MIC effects (SEs). In general, the duration of growth suppression of pre-exposed cells was longer than that of unexposed cells. In the case of aspoxicillin and *S. pneumoniae*, *S. aureus*, and *E. coli* and of temafloxacin and *S. aureus*, an initial decrease in the viable count of the pre-exposed cells was observed after exposure to the sub-MIC. Pre-exposure to 2× or 4× MIC of the antibiotics enhanced the susceptibility of organisms to sub-MIC levels. Both the PASEs and the PAEs will probably affect the optimal dosing schedules of antibiotics.