

【短報】

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する teicoplanin と
各種抗菌薬の *in vitro* 併用効果

本田 順一・吉無田太郎・衛藤 弘寿・廣川 雅士・藤木 玲・相澤 久道

久留米大学医学部第一内科*

(平成16年2月25日受付・平成16年4月22日受理)

久留米大学付属病院で分離された50株のMRSA株を用いて teicoplanin (TEIC) と meropenem (MEPM), panipenem/betamipron (PAPM/BP), biapenem (BIPM), ceftazidime (CZOP), ceftipime (CFPM), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), ciprofloxacin (CPFX), pazufloxacin (PZFX) との併用効果についてチェッカーボード法で比較検討した。最小 FIC index 値の平均値は TEIC と MEPM で 0.293 であり、一番強い併用効果を示した。また、TEIC 単独での MIC₉₀ 値は 2 μg/mL であったが、MEPM を併用することで 0.25 μg/mL 以下に減少することを確認した。今回の結果より、TEIC とカルバペネム系薬、特に MEPM の併用により TEIC の治療効果が高められることが示唆された。

Key words: MRSA, teicoplanin, β-lactam antibiotics, synergistic effect, checkerboard method, vancomycin (VCM)

MRSA が問題となる症例では、緑膿菌などのグラム陰性桿菌などとの複数感染も多く、実際には MRSA 感染症と診断される以前から β ラクタム系薬が投薬される場合も多い。このような状況から、抗 MRSA 薬と β ラクタム薬の併用療法が考えられ、その有用性も多く報告されている¹⁻³⁾。そこで、当院での併用効果のエビデンスを出す目的で、当院で分離された 50 株の MRSA を用いて TEIC と他の抗菌薬との併用効果についてチェッカーボード法を用いて比較検討した。

TEIC と各種抗菌薬の併用時の最小 FIC index の結果を Table 1 に示す。著しい相乗作用を示した組み合わせは、TEIC と CFPM, PAPM, MEPM, BIPM であった。特に MEPM においては、著しく相乗作用を示した株が 29 株 (58%)、相乗作用を示した株が 13 株 (26%) あり、この組み合わせにおける平均の FIC index は 0.293 であった。最小 FIC index を算出し、相乗効果が認められた抗菌薬 (平均 FIC index < 0.5)、MEPM, PAPM, BIPM, CFPM の感受性累積百分率を Fig. 1 に示した。これら抗菌薬それぞれ単独での MIC 値と、TEIC 併用時のこれら抗菌薬の MIC を比較したところ、いずれの抗菌薬も大きく感性側にシフトしていた。特に MEPM では、そのシフトが著明であった (Fig. 1)。MEPM, PAPM, BIPM, CFPM の併用による TEIC の MRSA に対する感受性の変動 (MIC 累積百分率) を Fig. 2 に示した。4 薬剤とも TEIC の感受性を大きく感性側にシフトさせていたが、MEPM においてその効果が一番大きかった。

MRSA に対してグリコペプチド系薬と β ラクタム系薬の併用は、*in vivo* 実験において、相加ないし相乗作用を発現することが最近になり多数報告されている⁴⁻⁶⁾。一方、VCM と一部の薬剤では拮抗作用があることも報告されている^{7,8)}。しかし、抗菌薬の使用法や使用量はそれぞれの施設において相違が認められることから、その併用効果にも相違が認められる可能性があると考え、当院における MRSA に対する併用効果を観察した。TEIC に著しい相乗作用を示した株が存在した抗菌薬は CFPM, PAPM, MEPM, BIPM の計 4 種類であった。永沢⁹⁾や、小川¹⁰⁾も TEIC とカルバペネム系薬の強い併用療法効果を報告しており、われわれの結果と同様であった。しかし、永沢らの報告では TEIC と最も強い併用効果を示したのは imipenem (IPM) であった。われわれは IPM を用いていないため IPM については言及できないが、今回の結果では、MEPM が他のカルバペネム系薬である PAPM や BIPM と比較して最も強い併用効果を示しており、永沢らが報告した IPM の併用効果に匹敵する併用効果であった。これらの相違はカルバペネム系薬の使用法、使用量の違いによるものかもしれないが、少なくとも当院において、PAPM や BIPM と比較して MEPM の使用量が圧倒的に多く、使用量に比例して併用効果が減弱するものではないと考えられた。MEPM は IPM や BIPM に比べ、PBP3 に対する親和性が高いことを特徴としている。この蛋白結合率の相違が併用効果の差に何らかの影響を与えている可能性も否定できず、今後の検討課題である

Table 1. Combined effects of various antimicrobials and teicoplanin agasist MRSA (50 strains)

	MIC range	FIC index mean	%			
			remarkable synergy	synergy	addition	no relation
Cefozopran	0.06-16	0.593		44	48	8
Cefepime	0.25-32	0.387	12	64	24	
Panipenem/betamipron	0.06-8	0.482	14	48	34	4
Meropenem	0.06-4	0.293	58	26	14	2
Biapenem	0.06-16	0.488	18	50	24	8
Sulbactam/ampicillin	0.5-16	1.066		8	50	42
Ciprofloxacin	0.06-32	0.839		14	68	18
Pazufloxacin	0.12-32	1.064			64	36

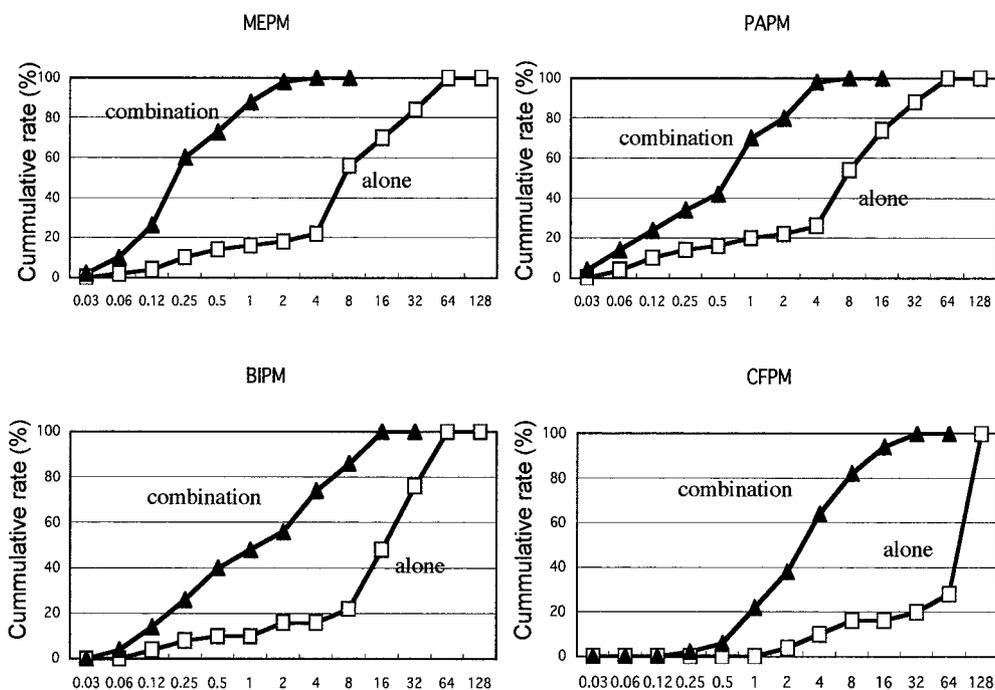


Fig. 1. MIC distributions of teicoplanin-carbapenems or CFPM combined treatments in MRSA.

う。第4世代のセフェム系薬に関しても渋谷ら¹¹⁾はVCMとの併用効果を観察し、VCMの併用により各セフェム系薬のMIC₉₀値が1/2から1/4倍に小さくなったことを報告している。今回われわれが用いたTEICとの併用効果でも、CZOPでMIC₉₀値が1/8倍、CFPMでMIC₉₀値が1/4倍以上に小さくなっていた。これらの結果からTEICもVCMと同様、第4セフェム系薬との併用療法の効果が期待できると考えられる。また、今回の結果によってTEICと検討したカルバペネム系薬の間に強い併用効果が認められ、TEICのMIC₉₀値で1/4倍から1/32倍に減少し、MIC₉₀値では1/16倍から1/32倍に減少していた。特にMEPMにおいてその作用は著明であった(Fig. 2)。以上の結果から緑膿菌などの複数菌感染症を伴いβラクタム系薬を併用する場合や、MRSA感染症に対してTEIC単剤治療では副作用、組織移行性などの問題から

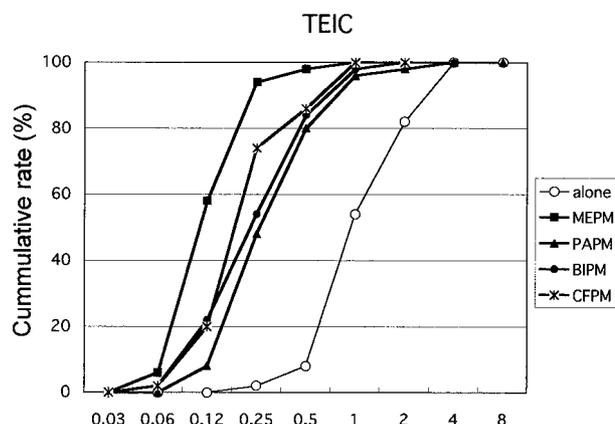


Fig. 2. Variations in susceptibility of 50 strains of MRSA to teicoplanin alone and combined with carbapenems or CFPM.

その効果が不十分な場合には、TEIC とカルバペネム系薬、特に MEPM の併用により TEIC の治療効果が高められることが示唆された。今回の結果はあくまで *in vitro* の結果であり、そのまま *in vivo* に反映するものではないが、TEIC と MEPM の併用治療は高リスク患者の MRSA 治療において、重要な選択肢となると考えられる。

謝 辞

FIC index の解析にあたり、藤沢薬品株式会社 PDM 研究所情報開発担当の横田好子主席研究員に深謝いたします。

文 献

- 1) 地主 豊, 木村美司, 宗 景正, 他: MRSA に対する vancomycin と β ラクタム薬の *in vitro* 併用効果。日化療会誌 47: 296 ~ 302, 1999
- 2) 宇津井幸雄, 石井千加, 阿部友美, 他: 高度耐性 MRSA に対する ティコプラニン と パニペネムの併用効果。Jpn J Antibiotics 52: 268 ~ 277, 1999
- 3) 大塚喜人, 吉部貴子, 瀧岡美保, 他: MRSA に対する ティコプラニン と β ラクタム系薬の併用効果。Jpn J Antibiotics 53: 653 ~ 651, 2000
- 4) 清水喜八郎, 折津 愈, 菅野治重, 他: MRSA 感染症に対するバンコマイシンの使用体験。Jpn J Antibiotics 49: 89 ~ 94, 2001
- 5) 佐藤 征, 三浦富智, 工藤恵美, 他: Carbapenem 剤耐性 MRSA に対する Vancomycin と Carbapenem 剤の *in vitro* 併用効果。Jpn J Antibiotics 50: 711 ~ 716, 1997
- 6) 高岡 徹, 中村純太, 柏木三善, 他: 術後重症 MRSA 感染症に対する vancomycin と β ラクタム剤の併用投与による治療経験。化学療法の領域 11: 101 ~ 105, 1995
- 7) 渋谷泰寛, 大野高司, 伊藤紘一: 血液由来 MRSA に対する各種抗菌薬と ABK との併用効果。日化療会誌 49: 89 ~ 94, 2001
- 8) 豊川真弘, 浅利誠志, 堀川昌行, 他: MRSA に対する cefotiam/vancomycin, cefotiam/arbekacin および minocycline/vancomycin の *in vitro* 併用効果。日化療学誌 44: 590 ~ 593, 1996
- 9) 永沢善三, 草場耕二, 高柳 恵, 他: β lactam antibiotic-induced vancomycin resistant メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の検出方法と抗菌薬の併用効果。日化療会誌 51: 631 ~ 637, 2003
- 10) 小川美保, 市川禎宏, 霧島正浩, 他: 臨床分離 MRSA および MRSE に対する ティコプラニン と 各種 β ラクタム系薬の *in vitro* 併用効果。新薬と臨床 52: 135 ~ 142, 2003
- 11) 渋谷泰寛, 大野高司, 伊藤紘一: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する vancomycin と cephem 系薬の併用効果。日化療会誌 51: 621 ~ 625, 2003

Combination effects of teicoplanin and various antimicrobial on MRSA

Junichi Honda, Taro Yoshimuta, Koji Eto, Masashi Hirokawa,
Rei Fujiki and Hisamichi Aizawa

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine,
67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka, Japan

In this study, *in vitro* combination effects of teicoplanin and beta-lactams was investigated. MRSA strains (50) were isolated from a variety of clinical specimens at Kurume University Hospital during the period from May 2003 through August 2003. TEIC plus meropenem (MEPM) plus panipenem/betamipron (PAPM/BP) plus biapenem (BIPM) plus ceftazidime (CZOP) plus cefepime (CFPM) plus sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) plus ciprofloxacin (CPFX) plus pazufloxacin (PZFX) were revealed by microbroth dilution method, and compared their fraction inhibitory concentration (FIC) index. The mean value of FIC indices obtained from each of the combinations was 0.293 as to TEIC + MEPM, 0.482 as to TEIC + PAPM, 0.488 as to TEIC + BIPM, 0.593 as to TEIC + CZOP, and 0.387 as to TEIC + CFPM, and 1.066 as to TEIC + SBT/ABPC, and 0.839 as to TEIC + CPFX, in other words, the combination of TEIC + MEPM showed the lowest value of all the combinations. While MIC₉₀ was 2.0 micrograms/mL when TEIC was used alone, it was \leq 0.25 microgram/mL when used together with MEPM. The present results suggested that simultaneous use of TEIC and MEPM could yield an enhancement of both bacteriological and clinical efficacies in treatment of the patients with MRSA infection.