

【原著・基礎】

Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* に対するグリコペプチド系と
 β -ラクタム系抗菌薬の *in vitro* 併用効果佐藤 吉壮¹⁾・山藤 満²⁾・岩田 敏³⁾・秋田 博伸⁴⁾・砂川 慶介⁵⁾¹⁾富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科*²⁾同 薬剤部, ³⁾独立行政法人 国立病院機構東京医療センター小児科⁴⁾聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科, ⁵⁾北里大学医学部感染症学

(平成 17 年 10 月 25 日受付・平成 17 年 12 月 12 日受理)

新生児集中治療施設収容の新生児から分離した 49 株の methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) を用いて, teicoplanin (TEIC) あるいは vancomycin (VCM) と 6 種の β -ラクタム系抗菌薬との *in vitro* 併用効果を検討した。

TEIC と imipenem (IPM), meropenem (MEPM), panipenem (PAPM), cefpirome (CPR), flomoxef (FMOX) あるいは sulbactam (SBT)/ampicillin (ABPC) を併用したところ, 相乗作用を示した菌株数は 16~48 株であった。特に IPM, MEPM, PAPM のカルバペネム系抗菌薬あるいは FMOX との併用で多くの菌株で相乗作用を示すことが確認された。なお, CPR との併用で不変が 3 株にみられたが, 拮抗作用を示す菌株はなかった。一方, VCM では相乗作用を示した菌株数は 1~32 株であり, 不変を示す株が 1~17 株, 拮抗作用を示す株が 2~6 株みられた。

以上の結果より, TEIC は供試した β -ラクタム系抗菌薬との併用では, VCM よりも優れた協力作用を示すことが確認された。

Key words: MRSA, teicoplanin, vancomycin, β -lactam, combination effect

新生児集中治療施設 (NICU) 収容の新生児においても急速な医療の進歩に伴って, その死亡率は減少してきた。しかし, 新生児の特殊性, たとえば低アルブミン値が細菌感染症の一つのリスクファクターとなるために死亡原因として細菌感染症は依然として大きな問題である¹⁾。新生児期の細菌感染症としては新しいセフェム系抗菌薬の使用量の増加に伴い, methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) を中心としたグラム陽性球菌や *Enterobacter* を中心としたグラム陰性桿菌による感染症が近年増加してきている²⁾。中でも新生児でみられる MRSA 感染症は多様化を示し, 複数菌感染となることもあるため, 特に本症には生命を脅かす重要な感染症として最も注意を払う必要がある。

一方, われわれは小児領域で抗 MRSA 薬が使えなかった 1990 年代はじめに, 本症に対する治療方法として fosfomicin (FOM) と flomoxef (FMOX) の併用を考慮し, *in vitro* で検討を行ったところ, 両薬剤は MRSA に対して協力的に作用することを *in vitro* で確認した。また, 重症の MRSA 感染症に対して両薬剤の併用で優れた臨床効果を認め, その成績を報告した³⁾。しかし, 近年 MRSA の高度耐性化が進んだために, FOM と FMOX の併用では *in vitro* においても, もはや協力作用を確認することができなくなっている。これら

の他にも imipenem (IPM)/cilastatin (CS) や panipenem (PAPM)/betamipron (BP) と cefotiam (CTM) あるいは cefmetazole (CMZ) との併用も MRSA 感染症に有効であったが²⁾, やはり最近では臨床効果は期待できなくなっている。その後, vancomycin (VCM) や arbekacin (ABK) の抗 MRSA 薬が小児適応となり, また IPM/CS と VCM の併用も MRSA 感染症に有効であるなど, MRSA 治療方法の選択肢は増えたが, より優れた治療方法の開発が必要であると考えている。そこで, われわれは新しい治療方法を模索するために, 2003 年 1 月に小児領域で適応となった抗 MRSA 薬 teicoplanin (TEIC) と広域 β -ラクタム系抗菌薬の併用効果について *in vitro* で検討したところ, VCM と広域 β -ラクタム系抗菌薬を併用した場合よりも優れた協力作用を示すことを認めた。

そこで今回, これらの事象を検証し, 新しい治療方法開発の可能性を探るために, 新生児から分離した MRSA を用いて, TEIC あるいは VCM と β -ラクタム系抗菌薬の併用効果について検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用薬物

TEIC (藤沢薬品, 現: アステラス製薬), VCM (塩野

*群馬県太田市八幡町 29-5

Table 1. Combination effect of teicoplanin or vancomycin and β -lactams against 49 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Antimicrobial agents	No. of strain (%)							
	teicoplanin				vancomycin			
	synergism	additive	indifferent	antagonism	synergism	additive	indifferent	antagonism
imipenem/cilastatin	48 (98)	1 (2)	0	0	29 (59)	20 (41)	0	0
meropenem	48 (98)	1 (2)	0	0	15 (31)	28 (57)	6 (12)	0
panipenem/betamipron	48 (98)	1 (2)	0	0	32 (65)	16 (33)	1 (2)	0
ceftiofime	16 (33)	30 (61)	3 (6)	0	1 (2)	36 (74)	10 (20)	2 (4)
flomoxef	45 (92)	4 (8)	0	0	22 (45)	26 (53)	1 (2)	0
sulbactam/ampicillin	16 (33)	33 (67)	0	0	0	26 (53)	17 (35)	6 (12)

synergism; ≤ 0.5 , additive; $> 0.5 - \leq 1.0$, indifferent; $> 1.0 - \leq 2.0$, antagonism; > 2.0

義製薬), IPM (萬有製薬), meropenem (MEPM: 住友製薬, 現: 大日本住友製薬), PAPM (三共), ceftiofime (CPR: 藤沢薬品, 現: アステラス製薬), FMOX (塩野義製薬) および sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC: ファイザー製薬) のいずれも力価の明らかな標準品を使用し, 感受性測定用ドライプレートを作製した。

2. 使用菌株

2002年3月から2003年7月の間に富士重工業健康保険組合総合太田病院 NICU に収容となった新生児から分離した49株の MRSA を使用した。なお, 材料は限定しなかった。

3. 使用培地

前培養は5% ヒツジ血液寒天培地 (ベクトン・デッキンソン), 感受性測定はブレインハートインフュージョン・ブイヨン (BHI; BBL) を使用した。

4. 抗菌力測定

TEIC あるいは VCM と β -ラクタム系抗菌薬を併用した時の最小発育阻止濃度 (MIC) を後述する方法で測定し得られた結果から最小 fractional inhibitory concentration (FIC) index を算出した。すなわち, 96 穴プレートを使用し, それぞれ併用する薬剤を BHI で2倍希釈し, 縦列あるいは横列の各ウェルにその希釈液を $50 \mu\text{L}$ ずつ添加 (全量 $100 \mu\text{L}$) した。5% ヒツジ血液寒天培地で 35°C , 20 時間前培養した試験菌を 10^7 cfu/mL となるように懸濁調製し, 各ウェルに $2 \mu\text{L}$ ずつ接種した (接種菌量 10^5 cfu/mL)。その後, 35°C , 20 時間培養後に菌の発育の有無を観察し, MIC を測定した。なお, 最小 FIC index は菌の発育が阻止されたウェルのうち, 下記の計算式より算出した各 FIC index の最小値とした。なお, 最小 FIC index が ≤ 0.5 を相乗作用, $> 0.5 - \leq 1.0$ を相加作用, $> 1.0 - \leq 2.0$ を不変, および > 2.0 を拮抗作用とした¹⁾。

$$\text{FIC index} = \frac{\text{併用時薬剤 A の MIC 値}}{\text{単独時薬剤 A の MIC 値}} + \frac{\text{併用時薬剤 B の MIC 値}}{\text{単独時薬剤 B の MIC 値}}$$

II. 結 果

1. 最小 FIC index による併用効果

TEIC あるいは VCM と β -ラクタム系抗菌薬6薬剤を併用した場合の結果を Table 1 に示す。TEIC の場合, カルバペネム系抗菌薬 (IPM, MEPM あるいは PAPM) との組み合わせにおいて, いずれの場合も48株が相乗作用を, 1株が相加作用を示した。CPR との組み合わせでは16株が相乗作用, 30株が相加作用を示したが, 不変の株が3株存在した。FMOX では45株が相乗作用, 4株が相加作用, SBT/ABPC では16株が相乗作用, 33株が相加作用であった。なお, いずれの組み合わせの場合も拮抗作用を示すものはなかった。VCM の場合, カルバペネム系抗菌薬とは15~32株が相乗作用, 16~28株が相加作用を示したが, 不変の株も存在した。CPR では1株が相乗作用, 36株が相加作用を示したが, 不変を示すものが10株, 拮抗作用を示すものが2株存在した。FMOX では22株が相乗作用, 26株が相加作用を示し, 1株は不変であった。SBT/ABPC では相乗作用を示すものはなく, 26株が相加作用, 17株が不変であり, 拮抗作用を示すものが6株存在した。

2. MIC 値の変動による併用効果

TEIC あるいは VCM と β -ラクタム系抗菌薬を併用した時に最小 FIC index を示す MIC 値を算出し, 単独時の MIC 値と比較した。ただし, 最小 FIC index が複数存在する場合にはできる限り両薬剤に均等に影響が出るような組み合わせの最小 FIC index を採用した (Figs. 1, 2, Table 2)。

1) IPM 併用

併用時の TEIC の MIC 値は $\leq 0.03 - 1 \mu\text{g/mL}$ に分布し, TEIC 単独時の MIC 値 ($1 - 4 \mu\text{g/mL}$) に比べて明らかに感性側にシフトした。VCM の場合でも単独時 ($2 - 4 \mu\text{g/mL}$) に比べて併用時には VCM の MIC 値は $0.13 - 2 \mu\text{g/mL}$ に分布し, 明らかに感性側にシフトしたが, TEIC よりも影響が小さかった。一方, IPM の MIC 値は単独時に比べて TEIC 併用時には $0.06 - 16 \mu\text{g/mL}$, VCM 併用時には $\leq 0.03 - 32 \mu\text{g/mL}$ となり, いずれも感性側にシフトした。MIC₉₀ 値の比較では, TEIC は併用に

Table 2. MIC₉₀ of teicoplanin, vancomycin, and β-lactams alone or in combinations against 49 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Antimicrobial agents	MIC ₉₀ (μg/mL)											
	teicoplanin + β-lactams						vancomycin + β-lactams					
	teicoplanin			β-lactams			vancomycin			β-lactams		
	alone ^{a)}	combined ^{b)}	a/b	alone ^{c)}	combined ^{d)}	c/d	alone ^{a)}	combined ^{b)}	a/b	alone ^{c)}	combined ^{d)}	c/d
IPM/CS	2	0.5	4	64	1	64	4	1	4	64	8	8
MEPM	4	0.5	8	64	4	16	4	2	2	32	8	4
PAPM/BP	2	0.5	4	32	2	16	4	1	4	32	8	4
CPR	2	1	2	64	16	4	4	2	2	64	32	2
FMOX	2	0.5	4	128	4	32	4	1	4	128	32	4
SBT/ABPC	2	1	3	32	16	2	4	4	1	32	32	1

IPM/CS; imipenem/cilastatin, MEPM; meropenem, PAPM/BP; panipenem/betamipron, CPR; ceftiofime, FMOX; flomoxef, SBT/ABPC; sulbactam/ampicillin

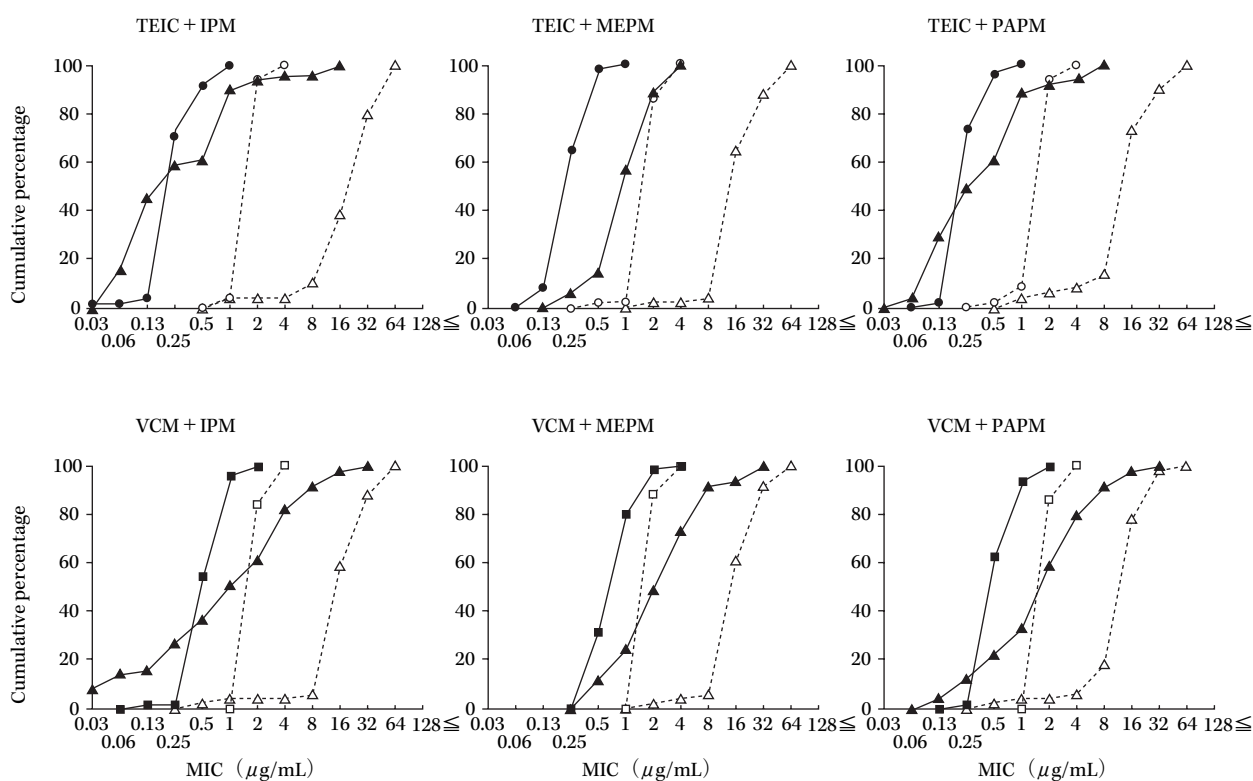


Fig. 1. Antibacterial activity of teicoplanin, vancomycin, carbapenems, and combinations against 49 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Open circle; MIC of teicoplanin (TEIC), open square; MIC of vancomycin (VCM), open triangle; MIC of carbapenem, closed circle; MIC of teicoplanin combined with carbapenem, closed square; MIC of vancomycin combined with carbapenem, closed triangle; MIC of carbapenem combined with teicoplanin or vancomycin.

IPM; imipenem, MEPM; meropenem, PAPM; panipenem.

より MIC₉₀ 値は 1/4 に、IPM は併用により 1/64 となり、併用により抗菌力が増大した。一方、VCM は併用により MIC₉₀ 値は 1/4、IPM は併用により 1/8 となった。

2) MEPM 併用

併用時の TEIC の MIC 値は 0.13~1 μg/mL に分布し、TEIC 単独時 (0.5~4 μg/mL) に比べて明らかに感性側にシフトした。一方、MEPM の MIC 値は単独時 (2~

64 μg/mL) に比べて TEIC 併用時には 0.25~4 μg/mL と感性側にシフトした。MIC₉₀ 値で比較すると、TEIC は併用により MIC₉₀ 値は 1/8 に、MEPM は TEIC 併用により 1/16 となり、抗菌力が増大した。VCM は併用により MIC₉₀ 値は 1/2 に、MEPM は VCM 併用により 1/4 となった。

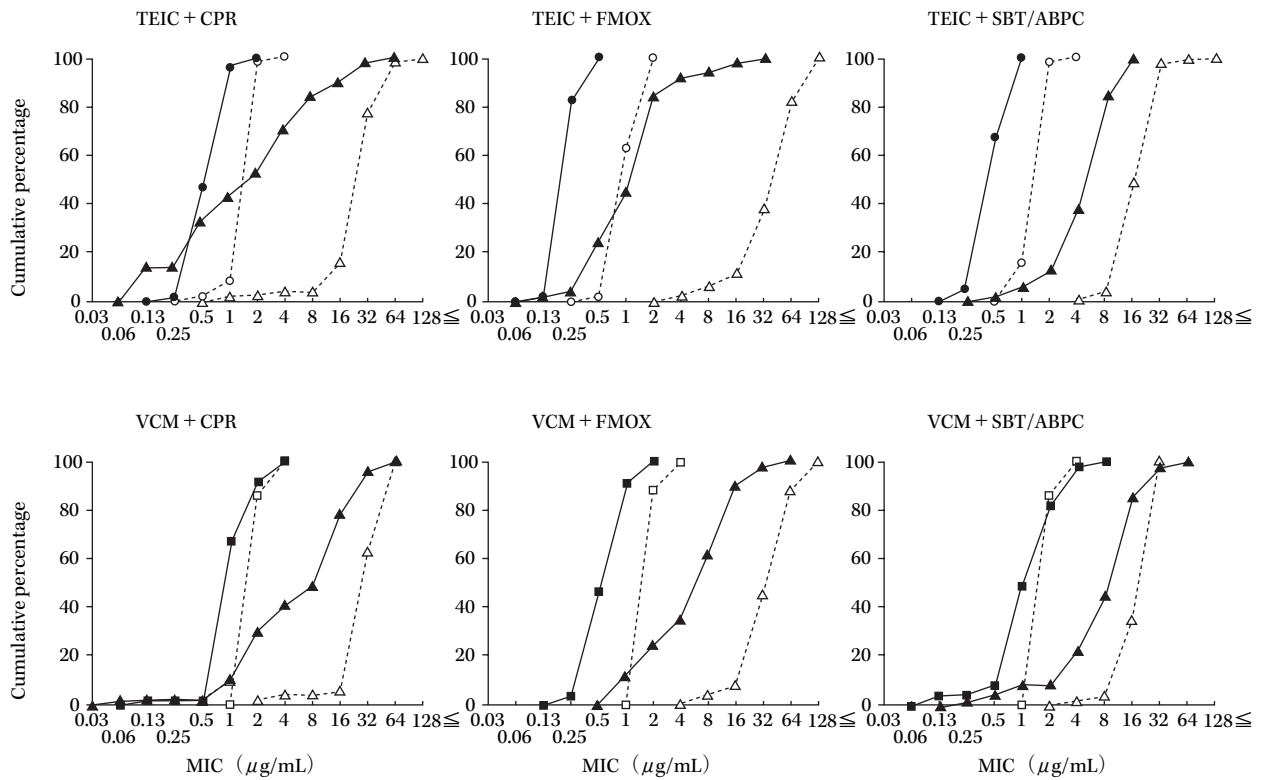


Fig. 2. Antibacterial activity of teicoplanin, vancomycin, penicillin, cephem, and combinations against 49 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Open circle; MIC of teicoplanin (TEIC), open square; MIC of vancomycin (VCM), open triangle; MIC of penicillin or cephem, closed circle; MIC of teicoplanin combined with penicillin or cephem, closed square; MIC of vancomycin combined with penicillin or cephem, closed triangle; MIC of penicillin or cephem combined with teicoplanin or vancomycin. CPR; cefpirome, FMOX; floxofex, SBT/ABPC; sulbactam/ampicillin.

3) PAMP との併用

併用時の TEIC の MIC 値 (0.13~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は TEIC 単独時 (0.5~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) のそれに比べて明らかに感性側にシフトした。一方, PAMP の MIC 値も TEIC 併用により明らかに感性側にシフトした。MIC₉₀ 値の比較では, TEIC は併用により MIC₉₀ 値は 1/4 に, PAMP は TEIC 併用により 1/16 となった。VCM では併用により MIC₉₀ 値は 1/4 に, PAMP は VCM 併用により 1/4 となった。

4) CPR との併用

併用時の TEIC の MIC 値は TEIC 単独時に比べて感性側にシフトし, また CPR の MIC 値は TEIC 併用により感性側にシフトした。MIC₉₀ 値で比較すると, TEIC は併用により MIC₉₀ 値は 1/2 に, CPR は TEIC 併用により 1/4 となり, 感性化した。VCM では併用により MIC₉₀ 値は 1/2 に, IPM は VCM 併用により 1/2 となった。

5) FMOX との併用

併用時の TEIC の MIC 値 (0.13~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は TEIC 単独時 (0.5~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) のそれに比べて明らかに感性側にシフトした。一方, TEIC を併用した時の FMOX の MIC 値 (0.13~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は FMOX 単独時 (4~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$) よりも明らかに感性側にシフトした。MIC₉₀ 値の比

較では, TEIC は併用により MIC₉₀ 値は 1/4 倍, FMOX は TEIC 併用により 1/32, VCM では併用により 1/4, FMOX は VCM 併用により 1/4 となった。

6) SBT/ABPC との併用

併用時の TEIC の MIC 値は TEIC 単独時のそれに比べて感性側にシフトした。一方, VCM の場合では単独時と併用時の VCM の MIC 値はほとんど変化がなかった。また, SBT/ABPC の MIC 値は TEIC を併用することにより, SBT/ABPC 単独時よりも感性側にシフトしたが, VCM では併用による影響は小さかった。MIC₉₀ 値の比較では, TEIC は併用により MIC₉₀ 値は 1/2, SBT/ABPC は TEIC 併用により 1/2 となった。一方, VCM は併用した場合, あるいは SBT/ABPC は VCM を併用した場合も MIC₉₀ 値の変化はなかった。

III. 考 察

MRSA 感染症は最も重要な院内感染症の一つであるが, 新生児領域では新生児の特殊性がリスクファクターとなるために, 本症を発症しやすい状況にある¹⁾。一方, 本邦では現在小児領域において使用できる抗 MRSA 薬には TEIC, VCM および ABK の 3 薬剤がある。しかし, 新生児ではその特殊性により薬剤の体内動態などは

常に変化しており、成人や小児とは大きく異なること⁵⁾、またそのうえに臨床症状は非特異的なことが多く、感染徴候が把握しにくいなどの特徴があることから⁶⁾、MRSA 感染症の治療に難渋することが多い。抗 MRSA 薬が使えなかった 1990 年代はじめに、われわれは本症に対して FOM と FMOX の併用で臨床効果を確認しているが³⁾、現在では当時ほど効果は期待できない。そのため、抗 MRSA 薬が小児領域でも適応となった現在においても、より効果的な治療方法の開発が必要であるが、新生児では主に安全性の観点から使用できる抗菌薬は少なく、 β -ラクタム系抗菌薬が汎用される。特に低出生体重児においては腎機能が未熟であり、また聴器毒性にも注意を払う必要があるため、ABK やグリコペプチド系抗菌薬、特に VCM は腎毒性が強い⁷⁾ために、小児に対して長期投与は避けるべきである。そこで安全性を考慮して、投与期間を短縮する目的で抗 MRSA 薬と β -ラクタム系抗菌薬を併用するケースが多い。MRSA に対してわずかに抗菌活性を有している β -ラクタム系抗菌薬も一部には存在するが、単独では大きな抗菌作用は期待できない。しかし、Chang ら⁸⁾はチェッカーボード法により、MRSA に対して VCM と IPM を併用した場合、たとえ IPM 耐性の MRSA であっても VCM を併用することにより、被験菌の多くで相乗作用がみられることを初めて報告した。それ以来、MRSA に対して抗 MRSA 薬と β -ラクタム系抗菌薬の併用で抗菌活性の増大を期待するようになった。われわれもすでに NICU 収容の MRSA 敗血症患児において VCM あるいは ABK と β -ラクタム系抗菌薬の併用や MRSA 化膿性股関節炎患児において VCM と SBT/ABPC が奏効したことを経験しているが(未発表)、より優れた MRSA 感染治療方法を開発していく必要があるために、種々の抗菌薬の併用について検討を行ってきた。しかし、抗菌薬の併用はその組み合わせにより、拮抗作用などの好ましくない現象を引き起こす場合もあるために、臨床応用する前に、併用する薬剤間の相互作用を基礎的に十分に検討する必要がある。そこで、われわれは新しい治療方法を模索するために、2003 年 1 月に小児領域で適応となった TEIC と広域 β -ラクタム系抗菌薬の併用効果について *in vitro* で検討した。その結果、TEIC と広域 β -ラクタム系抗菌薬の併用は VCM と広域 β -ラクタム系抗菌薬を併用した場合よりも優れた協力作用を示すことを認めた。そこで、われわれは MRSA に対して、小児領域で汎用されるカルバペネム系抗菌薬 (IPM, MEPM, PAPM)、セフェム系抗菌薬 (CPR, FMOX) あるいはペニシリン系抗菌薬 (SBT/ABPC) と TEIC あるいは VCM との併用効果について、チェッカーボード法で検討し、事象の検証と新しい治療方法開発の可能性について検討を行った。TEIC の場合、今回供試した 49 株の MRSA では、CPR を併用した 1 株で不変を示すものがあつたが、それ以外ではいずれも相乗

作用や相加作用を示した。また、TEIC との併用で相乗作用が得られやすいものはカルバペネム系抗菌薬および FMOX であつた。なお、拮抗作用を示す株はなかつた。一方 VCM の場合、相乗作用が得られる割合は TEIC の場合よりも明らかに少ないことがわかつた。VCM では不変を示す組み合わせも多く、また CPR あるいは SBT/ABPC との併用では拮抗を示す菌株もそれぞれ 2 株あるいは 6 株存在していた。今回の成績は当院 NICU で分離した MRSA を用いたものであり、今後は他施設で分離された MRSA を用いた場合に同様の成績が得られるのかを確認することが必要である。すでに、TEIC あるいは VCM と β -ラクタム系抗菌薬の併用については多くの報告があるが⁹⁻¹⁵⁾、小川ら¹⁴⁾や永沢ら¹⁵⁾は TEIC と β -ラクタム系抗菌薬を併用した方が、VCM との併用よりも協力作用が出やすいというわれわれと同様の結果を報告している。一方、小林¹⁶⁾は VCM あるいは TEIC と IPM, PAPM あるいは MEPM との併用をチェッカーボード法で検討したところ、VCM と TEIC ではほとんど差異がなかつたと報告している。しかし、測定方法を Cross E テストに変えた場合では TEIC の方が VCM よりも協力作用が出やすいことを確認しており、測定方法の関与を示唆している。これらの成績を総括すると、一部の MRSA 株において VCM は β -ラクタム系抗菌薬と拮抗作用がみられることから、MRSA 感染症の治療に VCM と β -ラクタム系抗菌薬の併用を行うべきではないと考えられる。一方、TEIC では β -ラクタム系抗菌薬との間に拮抗作用は認められず、多くの菌株で相乗作用を示すことが多いために、SBT/ABPC, IPM や PAPM などの β -ラクタム系抗菌薬との併用を考慮する価値があると報告されている¹⁷⁾。 β -ラクタム系抗菌薬は標的部位であるペニシリン結合タンパク質に結合し、架橋反応を阻害する。しかし、ペニシリン結合タンパク質が変異した MRSA では、 β -ラクタム系抗菌薬はこのタンパク質に結合しにくいために、抗菌作用は大きくは期待できない。一方、TEIC や VCM は細菌細胞質膜上で合成された GlcNAc-MurNAc-pentapeptide-pp-lipid がペリプラズムに到達した後に pp-lipid を遊離するとともに既存の細菌細胞壁ペプチドグリカンの成長末端部に転移付加される反応を阻害するといわれている¹⁸⁾。TEIC と β -ラクタム系抗菌薬を併用することにより、なぜ抗菌活性が増大するのか、そのメカニズムの解明は今後の課題となるが、細菌細胞壁合成の作用点が異なっているために、細胞壁の生合成を二重阻害することにより発現するのではないかと考えている。また、TEIC の方が VCM よりもなぜ協力作用が出やすいのか、さらに同じ β -ラクタム系抗菌薬でも薬剤間で協力作用発現に差異があることが示唆され、これらの解明は今後の検討課題となる。一方、花木ら¹⁹⁾や永沢ら¹⁵⁾は MRSA のなかには β -ラクタム系抗菌薬が共存することにより VCM に耐性となる菌株、すなわち BIVR

株 (β -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA) の存在を報告しており、今回のわれわれの成績との関連性について今後検討を加えていかなければならない。

実地医療現場では種々の医療や多種の薬剤投与が施行されており、さらに新生児での複雑な薬剤動態を考慮すると、今回確認した TEIC と β -ラクタム薬との協力作用が *in vitro* と同じように臨床でもみられるのかはわからない。しかし、基礎的な成績から拮抗作用が予想される薬剤の組み合わせは少なくとも医療現場では選択すべきではないと考えている。TEIC は小児に対する安全性が高いことから²⁰⁾、今後は抗菌活性面だけではなく、併用時における安全性面での十分な検討が必要となるが、TEIC と種々の β -ラクタム薬との併用は抗 MRSA 作用の増強が期待できる優れた治療方法であると考えている。今後はこの *in vitro* の成績を臨床で検証していきたい。

文 献

- 1) 佐藤吉壮：新生児感染症の抗菌薬療法。小児感染免疫 9: 43~48, 1997
- 2) 佐藤吉壮：新生児・未熟児での使用法。Modern Physician 18: 578~582, 1998
- 3) 岩田 敏, 川原和彦, 山脇英範, 他：Fosfomycin と flomoxef の併用投与が有効であったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による重症感染症の 3 例。Chemotherapy 41: 300, 1993
- 4) Hewlett P S: Measurement of potencies of drug mixtures. Biometrics 25: 477~487, 1969
- 5) Van den Anker J N, Schoemaker R C, Hop W C J, et al: Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: Effects of renal function and gestational age. Clin Pharmacol Ther 58: 650~659, 1995
- 6) Lewis D A, Reeves D S: Antibiotics at the extremes of age: choices and constraints. J Antimicrob Chemother 34 (Suppl A): 11~18, 1994
- 7) Wood M J: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 37: 209~222, 1996
- 8) Chang S C, Hsieh W C, Luh K T, et al: Effect of antibiotic combinations on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus in vitro*. J Formosan Med Assoc 88: 488~492, 1989
- 9) 宇津井幸男, 石井千加, 阿部友美, 他：高度耐性 MRSA に対するテイコプラニンとパニペナムの併用効果。Jpn J Antibiotics 52: 268~277, 1999
- 10) 大塚喜人, 吉部貴子, 濤岡美穂, 他：MRSA に対するテイコプラニンと β -ラクタム系薬の併用効果。Jpn J Antibiotics 53: 643~651, 2000
- 11) 渋谷泰寛, 大野高司, 伊東紘一：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
- 12) 大塚喜人, 島村由起男, 吉部貴子, 他：TEIC と CMZ の併用が著効した心臓大血管術後の MRSA 感染症の 2 例。Jpn J Antibiotics 56: 55~60, 2003
- 13) 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。日化療会誌 44: 590~593, 1996
- 14) 小川美保, 市川禎宏, 霜島正浩, 他：臨床分離 MRSA および MRSE に対するテイコプラニンと各種 β -ラクタム系薬の *in vitro* 併用効果。新薬と臨床 52: 1009~1016, 2003
- 15) 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株の検出方法と抗菌薬の併用効果。日化療会誌 51: 631~637, 2003
- 16) 小林芳夫：抗菌薬の相互作用の *in vitro* での検査方法。臨床と微生物 29 (増刊号): 681~685, 2002
- 17) 平松啓一：MRSA 感染症の治療 (バンコマイシン低感受性株を含む)。耐性菌感染症の理論と実践 (平松啓一 編) (改訂 2 版), p.243~247, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003
- 18) Barna J C J, Williams D H: The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. Ann Rev Microbiol 38: 339~357, 1984
- 19) 花木秀明, 山口禎宏, 砂川慶介：注目される MRSA (BIVR) 株と抗 MRSA 治療薬の使用法。治療 84: 2459~2464, 2002
- 20) 砂川慶介, 野々山勝人, 岩井直一, 他：小児・新生児における MRSA 敗血症に対する Teicoplanin の薬物動態及び臨床的検討。Jpn J Antibiotics 55: 656~675, 2002

In vitro combination effect of glycopeptides and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yoshitake Sato¹⁾, Mitsuru Sando²⁾, Satoshi Iwata³⁾, Hironobu Akita⁴⁾ and Keisuke Sunakawa⁵⁾

¹⁾Department of Pediatrics, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd., 29-5 Hachimancho, Ota, Gunma, Japan

²⁾Department of Pharmacy, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd.

³⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

⁴⁾Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

⁵⁾Department of Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

We investigated the combination effect of teicoplanin (TEIC) or vancomycin (VCM) and 6 β -lactams *in vitro* using 49 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from neonates who were admitted to the newborn intensive care unit. We combined TEIC with imipenem (IPM), meropenem (MEPM), panipenem (PAPM), ceftiofime (CPR), flomoxef (FMOX), or sulbactam (SBT)/ampicillin (ABPC). Synergistic effects were noted in 16 to 48 strains. In particular, the combinations of TEIC and IPM, MEPM, PAPM, or FMOX showed synergistic effects in many strains. Furthermore, 3 strains did not respond to the combination of TEIC and CPR; however, none of the strains exhibited antagonism. Combination with VCM and the above β -lactams produced synergistic effects in 1 to 32 strains. No changes were seen in 1 to 17 strains, and 2 to 6 strains exhibited antagonism. These results suggest that, when combined with the β -lactams tested, TEIC exhibits more potent synergistic effects than VCM.