

Vancomycin の *in vivo* 抗菌力の検討

松田 早人・堀 賢司・小林 義直
菊山とり子・三和 秀明
塩野義製薬株式会社研究所*

(平成3年9月3日受付・平成3年12月20日受理)

Vancomycin (VCM) の *in vivo* 抗菌活性を、methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌によるマウス全身および局所感染ならびにラット心内膜炎を用いて minocycline (MINO), flomoxef (FMOX), imipenem/cilastatin (IPM/CS), ampicillin (ABPC) および tobramycin (TOB) を対照薬として検討した。MRSA を含むグラム陽性菌 4 菌種 7 菌株によるマウス腹腔内感染に対し、VCM は 0.95~17.0 mg/kg と幅広く、良好な治療効果を示した。MRSA 感染に対する本薬の治療効果は、MINO 以外の対照薬より明らかに優れ、*Streptococcus* 属および *Enterococcus faecalis* 感染では、ABPC に匹敵する治療効果を示した。MRSA によるマウス皮下感染に対し、VCM は良好な治療効果を示し、その効果は FMOX, IPM/CS より優れ、MINO よりやや優れていた。マウス尿路感染では、MRSA 感染に対し VCM は MINO に比べ明らかに優れた治療効果を示したが、FMOX および IPM/CS よりやや劣る成績であった。*E. faecalis* 感染に対する VCM の治療効果は、IPM/CS に匹敵する成績を示したが、ABPC に比べやや劣っていた。*Streptococcus pneumoniae* によるマウス髄膜炎に対し、VCM は FMOX に比べ約 2 倍優れた治療効果を示し、MINO, ABPC と同程度であったが、IPM/CS より明らかに劣っていた。顆粒球減少マウスを用いた *S. pneumoniae* 肺感染においては、VCM は 4.34 mg/kg の ED₅₀ 値を示し、IPM/CS, ABPC より約 2 倍、FMOX より約 14 倍優れていたが、MINO と比べ約 1/2 と劣っていた。MRSA によるラット心内膜炎に対し、VCM は FMOX, IPM/CS に比べ明らかに優れた治療効果を示したが、MINO に比べやや劣る成績であった。

Key words: vancomycin, experimental infections, chemotherapy, MRSA

各種抗菌薬に耐性を示す methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の臨床分離頻度は増加の一途をたどっており、基礎疾患を有する患者における重症感染症の起炎菌ならびに院内感染の原因菌として大きな問題となっている。MRSA 感染症に対する抗菌薬の単独療法には限界があり、本邦では β -lactam 剤と fosfomycin 等の併用療法が試みられている。一方、欧米においては、MRSA に対し優れた *in vitro* 抗菌活性を有するグリコペプチド系抗生物質である vancomycin (VCM)^{1,2)}が、MRSA 感染症の第一次選択抗菌薬として用いられ、本感染症に対する有用性が報告されている³⁻⁵⁾。

今回、我々は MRSA を主としたグラム陽性菌によるマウスならびにラット実験感染に対する VCM の治療効果を検討したので報告する (実験期間: 1990 年 1 月~1990 年 12 月)。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用動物

腹腔内感染、皮下感染および髄膜炎には Slc: ICR 系雌性マウス、5 週齢、体重 21±2 g、尿路感染には Jcl: ICR 系雌性マウス、5 週齢、体重 21±1 g、肺感染には Slc: ICR 系雌性マウス、4 週齢、体重 17±1 g を用いた。また、心内膜炎には Slc: SD 系雌性ラット、8 週齢、体重 300±20 g を用いた。

2. 試験薬

Vancomycin (VCM, Lot No. CAMD 01, 塩野義製薬), minocycline (MINO, 日本レダグリー), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 万有製薬), ampicillin (ABPC, 明治製菓) ならびに tobramycin (TOB, 塩野義製薬) を力価濃度で用い、滅菌蒸留水に溶解して実験に供した。

* 大阪府福島区鷺州 5-12-4

3. 使用菌株

当研究所保存のグラム陽性菌4菌種8菌株を用いた。Methicillin (DMPPC) 耐性*S. aureus* (MRSA) の中で、寒天平板希釈法で得られたFMOXのMIC値が $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ である菌株を中等度耐性MRSA、 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ のMIC値を示す菌株を高度耐性MRSAとした。感染実験に際しては -80°C に凍結保存したこれらの菌液を温浴中で速やかに融解し、それぞれの毒力に応じてハートインヒュジョンブイヨン培地 (HIB; 栄研) で適宜希釈して実験に供した。

4. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

日本化学療法学会標準法⁹⁾に準じ、感受性測定用寒天培地 (日水) を用いた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

5. 感染および治療試験

(1) マウス腹腔内感染

Streptococcus pyogenes C-203, *Streptococcus pneumoniae* type I はHIBに、その他の菌株は5% mucin (ICN Pharmaceuticals Inc.) に懸濁し、それらの0.5 mlまたは1.0 mlを腹腔内に接種した。薬物は、菌接種1時間後1回の皮下投与によって行ったが、*S. pneumoniae* 感染の場合は、菌接種1および5時間後2回の皮下投与とした。1群8匹のマウスを使用し、感染7日後の各投与量群の生存率よりProbit法にて50%有効量 (ED_{50}) ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当りの投与量で示した。

(2) マウス皮下感染

感染菌として中等度耐性MRSAであるSR2030ならびに高度耐性MRSAであるSR3637を用い、Ford等の方法⁷⁾にしたがってマウス皮下感染を作製した。すなわちPhosphate-Buffered Salineで調製した2%CYTDEX 1 (Sigma) 懸濁液9溶に、 2.0×10^8 CFU/mlに調製した菌液1溶を混合し、この混合菌液0.2 mlをマウス背部皮下に接種 (4.0×10^6 CFU/mouse) することにより皮下感染を惹起した。薬物は、菌接種1, 5, 24および30時間後に皮下投与した。感染48時間後にマウス背部を切開して膿瘍部分を無菌的に摘出し、HIBを加えてホモジナイズし、マンニット食塩培地 (栄研) を用いて定量培養を行い、膿瘍当りの生菌数を求めた。1群5~10匹のマウスを用い、2回実験を繰り返して膿瘍内生菌数が 10^4 CFU/abscess未満の場合を有効と判定し、各投与量の有効率からLogit法によって ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当りの投与量で示した。

(3) マウス尿路感染

中等度耐性MRSAであるSR2030ならびに*Enter-*

ococcus faecalis SR1004を用い、すでに報告した方法⁸⁾にしたがって感染を行った。すなわち、一夜給水制限したマウスに強制排尿を行った後麻酔し、菌液0.1 ml (*S. aureus*: $1.2 \sim 1.8 \times 10^4$ CFU/mouse, *E. faecalis*: $4.1 \sim 4.7 \times 10^8$ CFU/mouse) を経尿道的に膀胱内に接種した。薬物は、菌接種4および7時間後に皮下投与し、以後翌日より朝夕2回3日間投与を継続した。感染4日後に両腎を無菌的に摘出しHIBを加えホモジナイズし、*S. aureus* の場合にはマンニット食塩培地 (栄研)、*E. faecalis* ではEF寒天培地 (日水) を用いて定量培養を行い、腎重量1g当りの生菌数を求めた。1群5~10匹のマウスを用い、2回実験を繰り返して腎内生菌数が 10^4 CFU/g未満を有効と判定し、各投与量群における有効率からLogit法により ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当りの投与量で示した。

(4) マウス髄膜炎

感染菌として*S. pneumoniae* type Iを用い、堀らの方法⁹⁾にしたがってマウス髄膜炎モデルを作製した。すなわち、先端を折り曲げた皮下針を装着したクローエンマイクロシリンジ (TLTタイプ, 八洲薬品) を用い、菌液0.01 ml ($1.2 \sim 2.2 \times 10^5$ CFU/mouse) を麻酔したマウスの大槽内へ接種し、髄膜炎を惹起した。薬物は、菌接種24, 27および30時間後に皮下投与した。感染48時間後に大槽内髄液を採取し、5%馬脱繊維血液加ブレインハートインヒュジョン寒天培地 (栄研) を用いて定量培養を行い、髄液1 ml当りの生菌数を求めた。1群5~10匹のマウスを用い2~3回実験を繰り返して髄液内生菌数が 10^4 CFU/ml未満の場合を有効と判定し、各投与量群における有効率からLogit法によって ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当りの投与量で示した。

(5) マウス肺感染

マウスは菌接種4日前にcyclophosphamide (塩野義製薬) 250 mg/kgを、腹腔内投与することで作製した顆粒球減少マウスを用いた。*S. pneumoniae* SR1326の菌液0.03 ml ($1.1 \sim 1.4 \times 10^6$ CFU/mouse) をエーテル麻酔下で経鼻的に肺内に接種することにより肺感染を惹起した。薬物は、菌接種6時間後ならびに翌日より朝夕2回3日間投与を継続した。1群5~10匹のマウスを用い2回実験を繰り返して感染8日後の各投与量群の生存率よりProbit法によって ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を求め、1回当りの投与量で示した。

(6) ラット心内膜炎

感染菌として中等度耐性MRSAであるSR2030を

用い、Santoro 等の方法¹⁰⁾に準じてラット心内膜炎を作製した。すなわち、ラット左頸動脈よりポリエチレンカテーテルを挿入し、大動脈弁経由で左心室に留置し、カテーテル留置 24 時間後に菌液 0.5 ml (1.0~2.0×10⁶ CFU/rat) を尾静脈より接種することで細菌性心内膜炎を惹起した。薬物は、菌接種 6, 24 および 30 時間後に尾静脈より投与した。感染 48 時間後に開胸し、左心室内に形成された vegetation (疣腫) を無菌的に摘出、秤量後、HIB を加えホモジナイズし、ハートインヒュジョン寒天培地 (栄研) を用いて定量培養を行い、vegetation 重量 1 g 当りの生菌数を求めた。各群 3~5 匹のラットを用い、1~4 回実験を繰り返した。

II. 成 績

1. マウス腹腔内感染に対する治療効果

グラム陽性菌 4 菌種 7 菌株によるマウス腹腔内感染に対する VCM の ED₅₀ 値を、10⁶ CFU/ml 接種時の MIC 値と共に Table 1 に示した。

S. aureus 感染では、DMPPC に感受性な Smith (MSSA)、MRSA として FMOX を含む各種 β-lactam 剤に中等度耐性を示す SR 2030、高度耐性な株である SR 3637、SR 5769 の 4 株を用いて検討した。Smith 感染に対し VCM は 0.99 mg/kg の ED₅₀ 値を示し、その効果は対照薬に比べ劣っていた。MRSA 感染に対する各薬物の治療効果は、MSSA 感染に比べて低下していたが、VCM は 2.15~17.0 mg/kg の ED₅₀ 値を示し、ABPC および TOB をはるかに凌駕する成績であった。FMOX に比べ VCM の治療効果は、中等度耐性な SR 2030 感染では約 3 倍優れ、高度耐性な 2 株の MRSA 感染でははるかに凌駕する成績であった。IPM/CS に比し本薬の治療効果は、SR 2030 感染では同等、高度耐性 MRSA 感染では明らかに優れていた。一方、MINO と比べ SR 2030 および SR 3637 感染では本薬の治療効果は劣っていたが、SR 5769 感染においては明らかに優れた成績を示した。

S. pyogenes C-203 ならびに *S. pneumoniae* type I 感染に対する VCM の ED₅₀ 値は、各々 1.72 mg/kg および 0.95 mg/kg であり、本薬の治療効果は、MINO に比べ優れ、FMOX および TOB より明らかに優れた成績を示したが、IPM/CS および ABPC に比べやや劣る成績であった。

E. faecalis SR 1004 感染に対し、MINO、FMOX および TOB は >100 mg/kg の ED₅₀ 値を示したが、VCM は 2.12 mg/kg と IPM/CS および ABPC に匹敵する良好な治療効果を示した。

2. マウス皮下感染に対する治療効果

中等度耐性 MRSA である SR 2030 および高度耐性 MRSA である SR 3637 を感染菌とするマウス皮下感染に対する治療効果を検討し、その成績を Table 2 に示した。SR 2030 感染に対する各薬物の ED₅₀ 値は、VCM: 3.32 mg/kg、MINO: 4.34 mg/kg、FMOX: 7.04 mg/kg および IPM/CS: 2.17 mg/kg であり、VCM は対照薬剤同様良好な治療効果を示した。さらに、FMOX および IPM/CS が >100 mg/kg と無効であった高度耐性の SR 3637 感染に対しても、VCM は 6.26 mg/kg と良好な治療効果を示し、その効果は MINO に比べても約 2 倍優れていた。

3. マウス尿路感染に対する治療効果

感染菌として中等度耐性 MRSA (SR 2030) ならびに *E. faecalis* SR 1004 を用いたマウス尿路感染に対する VCM の治療成績を Table 3 に示した。SR 2030 感染に対し、VCM は 7.69 mg/kg の ED₅₀ 値を示し、本薬の治療効果は MINO (ED₅₀: 33.1 mg/kg) に比べ約 4 倍と明らかに優れていたが、FMOX (ED₅₀: 3.81 mg/kg)、IPM/CS (ED₅₀: 2.72 mg/kg) に比べやや劣っていた。

E. faecalis SR 1004 感染に対する VCM の治療効果 (ED₅₀: 11.1 mg/kg) は、IPM/CS の 15.7 mg/kg とほぼ同等であったが、ABPC の 5.31 mg/kg に比べやや劣る成績であった。

4. マウス髄膜炎に対する治療効果

S. pneumoniae type I によるマウスの髄膜炎に対する VCM の治療効果を検討し、その成績を Table 4 に示した。VCM は 3.57 mg/kg の ED₅₀ 値を示し、本薬の治療効果は FMOX に比べ約 2 倍優れ、MINO および ABPC と同程度であったが、IPM/CS に比べ約 1/20 と明らかに劣る成績であった。

5. マウス肺感染に対する治療効果

S. pneumoniae SR 1326 を感染菌に用いた顆粒球減少マウス肺感染に対する治療成績を Table 5 に示した。本感染モデルにおける VCM の ED₅₀ 値は 4.34 mg/kg であり、その効果は、IPM/CS および ABPC に比し約 2 倍、FMOX に比し約 14 倍と優れていたが、MINO に比し約 1/2 と劣る成績であった。

6. ラット心内膜炎に対する治療効果

中等度耐性 MRSA である SR 2030 感染菌とするラット心内膜炎に対する治療効果を Fig. 1 に示した。VCM 投与群における vegetation 中の生菌数は、VCM の投与量に依存して減少し、VCM 50 mg/kg 投与群では 10⁵ レベルと薬剤非投与群に比べ生菌数は約 1/10⁵ に減少していた。また、MINO も用量依存

Table 1. Therapeutic efficacy of vancomycin and reference compounds in intraperitoneal infections in mice

Organism (Challenge dose, mucin)	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	MIC (μ g/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith (MS) (1.7×10^6 CFU/mouse, +)	VCM	0.99 (0.82-1.33)	0.78
	MINO	0.35 (0.28-0.50)	0.10
	FMOX	0.31 (0.22-0.46)	0.39
	IPM/CS	0.035 (0.00088-0.043)	0.013
	ABPC	0.055 (0.039-0.13)	0.10
	TOB	0.32 (0.23-0.48)	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 2030 (MR) (2.7×10^7 CFU/mouse, +)	VCM	2.15 (1.42-5.23)	0.78
	MINO	1.01 (0.69-1.46)	0.39
	FMOX	5.63 (3.79-8.12)	1.56
	IPM/CS	2.48 (1.30-3.93)	0.39
	ABPC	500 (-)	100
	TOB	160 (108-619)	100
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 3637 (MR) (2.5×10^7 CFU/mouse, +)	VCM	5.65 (-)	1.56
	MINO	0.92 (0.74-1.34)	0.10
	FMOX	495 (-)	100
	IPM/CS	>100 (-)	50
	ABPC	500 (-)	50
	TOB	>200 (-)	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 5769 (MR) (1.2×10^8 CFU/mouse, +)	VCM	17.0 (11.9-24.3)	1.56
	MINO	232 (-)	3.13
	FMOX	273 (190-437)	25
	IPM/CS	>100 (-)	25
	ABPC	>500 (-)	100
	TOB	>200 (-)	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203 (1.5×10^8 CFU/mouse, -)	VCM	1.72 (1.23-2.59)	0.78
	MINO	2.78 (1.94-3.93)	0.10
	FMOX	23.1 (13.3-101)	0.39
	IPM/CS	0.24 (0.13-0.46)	≤ 0.006
	ABPC	0.49 (0.21-1.19)	0.025
	TOB	100 (42.6-145)	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I (1.7×10^9 CFU/mouse, -)	VCM	0.95 (0.17-1.37)	0.20
	MINO	10.8 (7.71-16.2)	0.05
	FMOX	30.1 (17.4-47.1)	0.10
	IPM/CS	0.95 (0.49-1.62)	≤ 0.006
	ABPC	1.30 (0.59-2.66)	0.025
	TOB	123 (103-167)	25
<i>Enterococcus faecalis</i> SR 1004 (3.3×10^8 CFU/mouse, +)	VCM	2.12 (1.55-2.87)	0.78
	MINO	149 (91.4-293)	>100
	FMOX	475 (-)	>100
	IPM/CS	1.15 (0.93-1.67)	0.78
	ABPC	3.28 (2.39-4.60)	1.56
	TOB	>200 (-)	>100

Mouse: ICR-strain, 5 weeks female, 21 ± 2 g.

Therapy: subcutaneous administration, 1 h or 1 and 5 h (*S. pneumoniae* type I) after infection.

ED₅₀: Probit method.

() : 95% confidence limits.

MS: methicillin sensitive strain, MR: methicillin resistant strain.

VCM, vancomycin; MINO, minocycline; FMOX, flomoxef; IPM/CS, imipenem/cilastatin; ABPC, ampicillin; TOB, tobramycin.

Table 2. Therapeutic efficacy of vancomycin and reference compounds in subcutaneous infections in mice

Organism	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	MIC (μg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 2030 (MR)	VCM	3.32 (2.09–5.56)	0.78
	MINO	4.34 (2.83–6.79)	0.39
	FMOX	7.04 (4.17–12.4)	1.56
	IPM/CS	2.17 (1.20–3.43)	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 3637 (MR)	VCM	6.26 (3.62–9.98)	1.56
	MINO	11.3 (4.01–34.6)	0.10
	FMOX	>100 (–)	100
	IPM/CS	>100 (–)	50

Mouse: ICR-strain, 5 weeks, female, 21±2 g.

Therapy: subcutaneous administration, 1, 5, 24 and 30 h after infection.

ED₅₀: Logit method.

(): 95% confidence limits.

MR: methicillin resistant strain.

VCM, vancomycin; MINO, minocycline; FMOX, flomoxef; IPM/CS, imipenem/cilastatin.

Table 3. Therapeutic efficacy of vancomycin and reference compounds in urinary tract infections in mice

Organism	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	MIC (μg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 2030 (MR)	VCM	7.69 (4.00–14.5)	0.78
	MINO	33.1 (18.9–53.1)	0.39
	FMOX	3.81 (1.76–7.91)	1.56
	IPM/CS	2.72 (1.49–4.86)	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> SR 1004	VCM	11.1 (5.04–25.0)	0.78
	IPM/CS	15.7 (8.16–32.1)	0.78
	ABPC	5.31 (2.46–10.5)	1.56

Mouse: ICR-strain, 5 weeks, female, 21±2 g.

Therapy: subcutaneous administration, 4 and 7 h and then twice a day for 3 days after infection.

ED₅₀: Logit method.

(): 95% confidence limits.

MR: methicillin resistant strain.

VCM, vancomycin; MINO, minocycline; FMOX, flomoxef; IPM/CS, imipenem/cilastatin; ABPC, ampicillin.

的に vegetation 中の生菌数を減少させ、2, 10 mg/kg 投与群での生菌数の減少は、VCM より優れていた。一方、FMOX および IPM/CS 50 mg/kg 投与群での vegetation 中の生菌数は、10⁹ レベルと薬剤非投与群での生菌数と変わらず、VCM はこれらの 2 薬剤に比べ明らかに優れた治療効果を示した。

III. 考 察

本邦では、VCM は骨髓移植時の消化管内殺菌または *Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎の治療を目的として経口投与で用いられている。しかし、VCM は MRSA に対して強い *in vitro* 抗菌活性を有し^{1,2)}、MRSA による各種実験的感染症においても非

Table 4. Therapeutic efficacy of vancomycin and reference compounds in meningitis with *Streptococcus pneumoniae* type I in mice

Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	MIC (μg/ml)
VCM	3.57 (2.34-5.04)	0.20
MINO	3.03 (1.70-5.26)	0.05
FMOX	8.70 (5.22-15.0)	0.10
IPM/CS	0.15 (0.089-0.27)	≤0.006
ABPC	3.95 (2.25-6.43)	0.025

Mouse: ICR-strain, 5 weeks, female, 21±2 g.

Therapy: subcutaneous administration, 24, 27 and 30 h after infection.

ED₅₀: Logit method.

(): 95% confidence limits.

VCM, vancomycin; MINO, minocycline; FMOX, flomoxef; IPM/CS, imipenem/cilastatin; ABPC, ampicillin.

Table 5. Therapeutic efficacy of vancomycin and reference compounds in lung infection with *Streptococcus pneumoniae* SR 1326 in cyclophosphamide treated mice

Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	MIC (μg/ml)
VCM	4.34 (2.83-6.79)	0.20
MINO	2.61 (1.53-4.18)	0.10
FMOX	62.0 (38.0-102)	0.20
IPM/CS	9.49 (6.12-15.5)	≤0.006
ABPC	6.95 (3.88-14.0)	0.025

Mouse: ICR-strain, 4 weeks, female, 17±1 g.

Cyclophosphamide: i. p., 250 mg/kg, 4 days before infection.

Therapy: subcutaneous administration, 6, 20, 28, 44, 52, 68 and 76 h after infection.

ED₅₀: probit method.

(): 95% confidence limits.

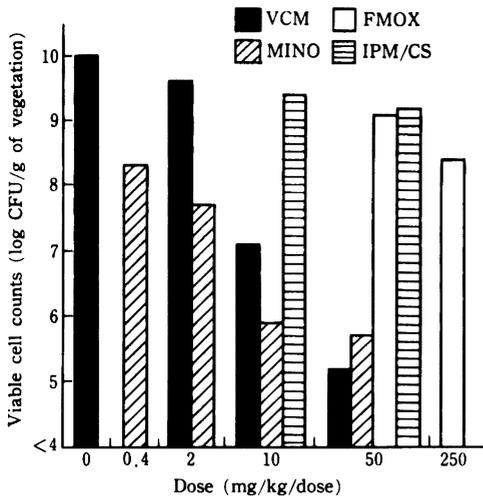
VCM, vancomycin; MINO, minocycline; FMOX, flomoxef; IPM/CS, imipenem/cilastatin; ABPC, ampicillin.

経口投与で優れた *in vivo* 抗菌活性を示すこと^{11,12)}が報告されている。また、欧米では、MRSA 感染症における VCM の有用性が報告され³⁻⁵⁾、MRSA 感染症の第一次選択薬として VCM が推奨されている。そこで我々も、MRSA を含む各種グラム陽性菌を用いた種々な実験的マウスならびにラット感染に対する VCM の治療効果を、非経口投与で検討した。

髄膜炎、皮下感染および尿路感染に対する治療効果に関しては、髄液内生菌数が $<10^3$ CFU/ml、膿瘍当りの生菌数が $<10^4$ CFU ならびに腎内生菌数が $<10^4$

CFU/g の場合、各々有効と判定し、各投与量の有効率より ED₅₀ を算出した。髄膜炎および皮下感染では、これらの菌量を接種しても感染を惹起し得ない菌量であり、尿路感染での $<10^4$ CFU/g は、UTI 薬効評価基準 (第3版) に示されている患者条件の1つである、尿中菌数 $\geq 10^4$ CFU/ml に準じた値である。

S. aureus によるマウス腹腔内感染においては、感染菌として MSSA である Smith 株、FMOX (MIC: ≥ 12.5 μg/ml) を含め各種 β-lactam 剤に高度耐性な MRSA である SR 3637, SR 5769 株、ならびに中



Rat: SD-strain, 8 weeks, male, 300 ± 20 g.
 Therapy: intravenous administration, 6, 24 and 30 h after infection.
 VCM, vancomycin; MINO, minocycline;
 FMOX, flomoxef; IPM/CS, imipenem/cilastatin.

Fig. 1. Therapeutic efficacy of vancomycin and reference compounds in endocarditis with *Staphylococcus aureus* SR 2030 in rats.

中等度耐性なMRSA (FMOXのMIC: $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$)であるSR 2030株を用いた。Smith感染に対するVCMの治療効果は、*in vitro* 抗菌力に平行して対照薬に比べ劣る成績であった。MRSA感染に対する各試験薬の治療効果はSmith感染における成績に比べ低下しており、このことは*in vitro* 抗菌力が低下していること、およびSmith株に比べて感染惹起に高接種菌量を必要としたためと考えられる。しかし、ABPCやTOBが $>100 \text{ mg/kg}$ と有効な治療効果を示さない中等度耐性MRSA感染、FMOX、IPM/CS、ABPCおよびTOBが $>100 \text{ mg/kg}$ のED₅₀値を示した高度耐性MRSA感染に対し、VCMは2.15~17.0 mg/kgと良好な治療効果を示し、欧米でのMRSA感染症に対するVCMの有効性が、我々の成績においても確認された。

MRSAによるマウス局所感染実験として皮下感染および尿路感染を用いVCMの治療効果を検討した。皮下感染に対するVCMのED₅₀値は3.32~6.26 mg/kgを示し、高度耐性MRSA感染では、FMOXやIPM/CSより明らかに優れる成績であった。MINO耐性MRSAは増加しつつある¹³⁾が、MRSA感染症に対し単独および併用療法で、臨床的ならびに

細菌学的効果が得られているMINO¹⁴⁾に比べ本感染モデルにおける本薬の*in vivo* 抗菌力は、同等もしくは若干優れていた。さらに、治療効果の判定基準を $<10^4$ CFU/abscessから $<10^3$ CFU/abscessとより厳しい基準にすると、実験成績には示していないが、中等度耐性MRSA感染におけるMINOの治療効果は4.34 mg/kgから170 mg/kgと著しく低下したが、VCMは3.32 mg/kgから5.48 mg/kgの低下にとどまった。一方、尿路感染では、VCMはFMOXおよびIPM/CSの治療効果に比べ1/2~1/3と劣っていたが、7.69 mg/kgと良好な治療効果を示し、その効果はMINOより約4倍優れる成績であった。これらの成績よりマウス全身感染のみならず局所感染においてもVCMのMRSA感染症に対する有効性が確認された。

*S. pneumoniae*を感染菌に用いたマウスでの腹腔内感染、髄膜炎および肺感染に対しVCMは、臨床でこれら感染症の第一次選択剤として用いられるABPCならびに本菌株に強い*in vitro* 抗菌力を有するIPM/CSに比べ、本薬の*in vitro* 抗菌力は明らかに劣っているにもかかわらずABPCやIPM/CSにほぼ匹敵する治療効果を示した。さらに、臨床において有効な治療薬が乏しい*E. faecalis*による各種マウス実験感染においても、ABPCおよびIPM/CSと遜色のない治療効果を示したことは、MRSA感染症以外のこれらの感染症に対するVCMの有効性を期待させる成績であった。

MRSAを感染菌に用いたラット心内膜炎に対するVCMの治療効果は、*in vitro* 抗菌力が同等なIPM/CSを有意に上廻っており、VCMの感染巣への移行性はIPM/CSより良好であると推察された。

以上、MRSAによる各種実験感染に対しVCMが非経口投与で良好な治療効果を示したことは、欧米でのMRSA感染症に対する本薬の臨床成績も裏付ける成績であり、また、MRSA以外のグラム陽性菌感染に対しても、ABPC匹敵する治療効果を示したことは、これら感染症に対するVCMの有効性を示唆する成績であった。

文 献

- 1) Foldes M, Munro R, Sorrell T C, Shanker S, Toohey M: *In-vitro* effects of vancomycin, rifampicin, and fusidic acid, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 11: 21~26, 1983
- 2) Varaldo P E, Debbia E, Schito G C: *In-vitro* effects of vancomycin and rifampicin, alone and

- in combination, against methicillin-sensitive and methicillin-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 14 (S-D): 35~41, 1984
- 3) Watanakunakorn C: Treatment of infections due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 376~378, 1982
 - 4) Sorrell T C, Packham D R, Shanker S, Foldes M, Munro R: Vancomycin therapy of methicillin-resistant *S. aureus*. *Ann Intern Med* 97: 344~350, 1982
 - 5) Kirby W M M: Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 14 (S-D): 73~78, 1984
 - 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
 - 7) Ford C W, Hamel J C, Stapert D, Yancy R J: Establishment of an experimental model of a *Staphylococcus aureus* abscess in mice by use of dextran and gelatin microcarriers. *J Med Microbiol* 28: 259~266, 1989
 - 8) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝: 6059-S の *in vivo* 抗菌作用。 *Chemotherapy* 28 (S-7): 171~177, 1980
 - 9) 堀 賢司, 松浦真三: *S. pneumoniae* によるマウス実験的髄膜炎の作製と各種 β -lactam 剤の治療効果, 第 34 回日本化学療法学会総会, p.156, 1986
 - 10) Santoro J, Levison M E: Rat model of experimental endocarditis. *Infect Immun* 19: 915~918, 1978
 - 11) Bayer A S, Lam K: Efficacy of vancomycin plus rifampin in experimental aortic-valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 151: 157~165, 1985
 - 12) Chambers H F, Miller M H: Emergence of resistance to cephalothin and gentamicin during combination therapy for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in rabbits. *J Infect Dis* 155: 581~585, 1987
 - 13) 小栗豊子: MRSA の検出状況と薬剤感受性の推移 (最近 3 年間における 28 施設の成績)。第 39 回日本感染症学会東日本地方会総会, 第 37 回化学療法学会東日本支部総会合同学会, p.76, 1990
 - 14) 永武 毅, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 性呼吸器感染症の化学療法—Minocycline を中心に—。 *Chemotherapy* 38: 371~379, 1990

IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF VANCOMYCIN

Hayato Matsuda, Kenji Hori, Yoshinao Kobayashi,
Toriko Kikuyama and Hideaki Miwa
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., LTD.,
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

The therapeutic efficacy of vancomycin (VCM), a glycopeptide antibiotic, given parenterally in experimental systemic and local infections due to Gram-positive bacteria in rodents, was compared with that of ampicillin (ABPC), flomoxef (FMOX), imipenem/cilastatin (IPM/CS), minocycline (MINO) and tobramycin (TOB). In systemic infections with seven strains of four species of Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), VCM showed excellent *in vivo* activity (ED_{50} : 0.95—17.0 mg/kg), reflecting its high *in vitro* activity. Its effects on infections due to MRSA were superior to those of reference compounds except for MINO. As compared with MINO, the efficacy of VCM was found to be far better in streptococci and *Enterococcus faecalis* infections. Against subcutaneous infections with MRSA, VCM exhibited greater efficacy than FMOX and IPM/CS, and was slightly better than MINO. In urinary tract infections, VCM was superior to MINO, but inferior to FMOX and IPM/CS in MRSA infection. On the other hand, VCM was comparable with IPM/CS, but slightly less effective than ABPC in *E. faecalis* infection. In meningitis with *Streptococcus pneumoniae*, the effect of VCM was twice as high as that of FMOX, and equivalent to that of MINO and ABPC, but significantly less than that of IPM/CS. VCM was also twice as effective as IPM/CS and ABPC, and 14-fold more effective than FMOX against respiratory tract infection with *S. pneumoniae* in neutropenic mice, but less effective than MINO. Against endocarditis due to MRSA in rats. VCM showed greater efficacy than FMOX and IPM/CS, but was slightly inferior to MINO.