

MRSA に対する vancomycin と他剤との併用

—殺菌効果および腎毒性—

高橋 公毅・菅野 治重

千葉大学医学部附属病院検査部*

(平成 7 年 6 月 5 日受付・平成 7 年 8 月 29 日受理)

MRSA に対する vancomycin (VCM) と他剤の併用殺菌効果を、千葉大学医学部附属病院検査部の臨床材料から分離された MRSA の集塊菌を用いて検討した。殺菌効果は併用薬剤を問わず同時併用がもっとも優れ、時間差併用では VCM 先行より他剤先行の方が良好であった。同時併用時の殺菌効果は VCM + arbekacin (ABK), VCM + flomoxef (FMOX), VCM + sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), 次いで VCM + rifampicin (RFP) の順に強くみられ、VCM と ABK 併用でもっとも強い殺菌効果が認められた。これらの知見から、VCM と ABK を 3 日間併用の後に、両剤のどちらか一方を 5 日間継続投与する MRSA 感染症の治療方法を想定し、両剤の薬物動態および腎への影響、ならびに、その影響を軽減することが可能か否かに関してもラットを用いて検討した。その結果、継続投与後の腎毒性強度は VCM 継続投与群より ABK 継続投与群で明らかに弱く、その回復性も良好であった。また、このような投与形態時にみられる腎毒性は fosfomycin の併用においては明確に軽減されたが、piperacillin との併用では顕著に増悪し、死亡例も多発した。

Key words: MRSA, 併用効果, VCM, ABK, 腎毒性試験

Vancomycin (VCM) は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の重要な治療剤であるが、重症例に対する治療効果が不十分であり、その一因として静菌的作用を示すことが指摘されている^{1,2)}。今回、VCM の殺菌効果の増強を目的として、集塊化した MRSA に対する VCM と他剤との併用による殺菌効果を検討した。さらに、ラットを用いて VCM と arbekacin (ABK) の併用による安全性を検討したので、その成績を報告する。

I. 実験材料と実験方法

1. 殺菌効果

1) 使用薬剤

力価の明らかな、vancomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim と flomoxef [VCM, ST と FMOX, 塩野義製薬(株)製], arbekacin [ABK, 明治製薬(株)製] および rifampicin [RFP, 第一製薬(株)製] を使用した。

2) 使用菌株

千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離した MRSA No. 1925 株と No. 2421 株を用いた。

3) 感受性測定法

Minimum inhibitory concentration (MIC) は、日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法³⁾に従い、cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB) (Difco 社) を用いて測定した。すなわち一夜培養菌を滅菌生食水で 10 倍に希釈し、抗菌剤含有培地に MIC 2000 (Dynatech Product) を用いて接種(接種量: 5×10^5 /ウエル)し、35℃、24 時間培養後に判定した。な

お、各薬剤濃度は、VCM は 16 から 0.25, ABK, FMOX は 128 から 0.06, RFP は 16 から 0.015, ST は 160 から 0.31 $\mu\text{g/ml}$ とした。

4) 集塊菌に対する殺菌効果

(1) 集塊菌の作成

集塊菌は、さきに我々⁴⁾が報告した方法に従って作成した。すなわち 1.8 mm (直径) $\times$ 30 mm (長さ) の木綿縫糸を、高圧滅菌後、brain heart infusion broth (BHB) (Difco 社) 中に入れ、供試菌株を接種して 35℃で培養し、集塊菌とした。その菌液を含んだ木綿縫糸 2 本を 1 ml の滅菌生食水の入った試験管内に入れ、約 60 秒間振盪器にて攪拌した後に、生食水中に浮遊してきた菌数を計測すると約 10^8 cfu/ml となる。さらに、同様に生食水中による洗浄を繰り返しても遊離してくる菌数は一定して約 10^8 cfu/ml であり、菌の支持体として利用可能と判断した。菌数は次のように半定量的に測定した⁵⁾。一定量の容量をもつ白金耳に菌数の判った細菌数 (10^5 /ml $\sim$ 10^7 /ml) をつけ、一部重複した 3 区画の平板上をジグザクにぬりひろげ集落の発育状況をあらかじめ記載しておく。ついで未知の菌液を同様に接種し、この集落発育状態を前述の標準菌量発育状態と比較し、菌数を測定した。したがって成績は半定量である。

(2) 集塊菌に対する併用による殺菌効果

集塊とした MRSA No. 1925 株と No. 2421 株に対する VCM と他剤 (ABK, FMOX, RFP, ST) 併用での

殺菌は、① VCM と他剤の同時作用、② VCM 1 時間作用後他剤添加、③ 他剤 1 時間作用後 VCM 添加の 3 通りについて経時的に試験管からそれぞれ 2 本の木綿糸糸をとり出し、糸糸内の菌数を半定量的に測定して、殺菌曲線を求めた。殺菌曲線に用いた抗菌剤の濃度は、常用投与量で、血中濃度として存在しうる濃度とした。すなわち、VCM、ABK、FMOX、RFP および ST の濃度は、それぞれ 16, 4, 60, 2 および 40 $\mu\text{g/ml}$ とした。対照は薬剤を加えないものとした。

2. 腎毒性試験

1) 被験物質

力価の明らかな、vancomycin [VCM, 塩野義製薬(株)製], arbekacin, fosfomycin [ABK, FOM, 明治製菓(株)製] および piperacillin [PIPC, 富山化学(株)製] を用いた。これらの被験物質は単剤投与および併用投与いずれの場合も局方生理食塩液で 1 匹当たりの 1 日総投与液量が 10ml/kg となるように溶解して供試した。なお、投与量は力価表示とし、VCM と ABK 併用の場合には混液として投与した。これら溶液中の被験物質の安定性は確認済である。

2) 動物および飼育条件

動物は日本チャールス・リバー(株)から購入し、検疫・馴化した 6 週齢の SD 系ラットの雄を、体重層別法により Table 1 のように群分けして供試した。群分け時の体重は 161 から 188 g であった。ラットは温度 21 から 25 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 45 から 65 %、照明 7 時から 19 時に

設定した飼育環境下で、幅 20・高さ 18・奥行き 35 cm のステンレス製ケージに 2 匹単位で収容し、オリエンタル酵母工業(株)製の固型飼料 NMF-R と塩素濃度を 2 ppm 前後に調整した水道水を各自由摂取させて飼育した。各個体はケージラベルおよび耳パンチなどにより識別した。

3) 試験方法

両剤の投与量は臨床用量である VCM 40 mg/kg および ABK 4 mg/kg とそれらの 10 倍量とした。臨床用量の 10 倍量は MRSA 感染者のほとんどが各種の基礎疾患を有し、薬剤の毒性に対する感受性が高まっていると考えられるので、臨床用量でみられる毒性徴候をより明確に把握することを目的として設定した。各被験物質の投与経路は、いずれも臨床投与経路に従い静脈内とした。以下の試験区分の詳細は Table 1 に示した。

〔試験区分 I〕 VCM および ABK を各単独もしくは併用し 1 日に 1 回で 3 日間にわたり連日投与し、両剤併用群については最終投与後に 1 週間休薬する回復群も設定した。腎毒性は最終投与の翌日と休薬終了時に、薬物動態 (ADME) は 1 回投与と 3 回投与後に、それぞれ検討した。

〔試験区分 II〕 両剤を 3 日間併用し、その後に VCM または ABK を 5 日間継続投与して、最終投与の翌日に腎毒性と ADME を評価した。この区分の試験群については、いずれの群にも最終投与後に 1 週間休薬する回復群も設定し、休薬終了時に腎毒性を検討した。

Table 1. Experimental design

Exp. no.	Group no.	Dose (mg / kg) *		No. of animals				
		first period (3 days)	second period (5 days)	nephrotoxicity @	recovery	ADME (days)		
						(1	3	8)
I	①	ABK 4	—	6	—	4	4	—
	②	VCM 40	—	6	—	4	4	—
	③	ABK 40	—	6	—	4	4	—
	④	VCM 400	—	6	—	4	4	—
	⑤	ABK 4 + VCM 40	—	6	6	4	4	—
	⑥	ABK 40 + VCM 400	—	6	6	4	4	—
II	⑦	ABK 4 + VCM 40	ABK 4	6	6	—	—	4
	⑧	ABK 4 + VCM 40	VCM 40	6	6	—	—	4
	⑨	ABK 40 + VCM 400	ABK 40	6	6	—	—	4
	⑩	ABK 40 + VCM 400	VCM 400	6	6	—	—	4
III	⑪	ABK 40 + VCM 400	VCM 400	6	—	—	—	—
	⑫	ABK 40 + VCM 400	VCM 400	6	—	4	4	4
	⑬	← FOM 320 →		6	—	5	5	5
		ABK 40 + VCM 400						
		← PIPC 320 →						

—: No operation

*: Clinical dose: ABK 200 mg/man, VCM 2,000 mg/man = ABK 4 mg/kg, VCM 40 mg/kg.

@: The day after the last treatment

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin

〔試験区分Ⅲ〕両剤の臨床用量の10倍量を3日間併用投与し、その後にVCMを5日間継続投与（基準群）してみられる腎毒性は、腎毒性などの軽減作用を有することが知られているFOM⁹⁻¹²⁾またはPIPC¹³⁻¹⁵⁾の併用により軽減されるか否かについて評価した。FOMとPIPCの投与量はともに腎毒性を明確に軽減するとされる臨床用量の約4倍量である320 mg/kg^{12,15)}とし、これら薬剤は基準群の初回投与時から最終投与時まで連続して併用投与した。試験区分Ⅲの試験群については最終投与の翌日に腎毒性を、初回および3回投与ならびに最終投与後にADMEを、それぞれ検討した。なお、FOMおよびPIPC溶液はVCM溶液またはVCMとABK混液の投与直前に投与した。

4) 検討項目

(1) 腎毒性: 最終投与または休薬期間終了の翌日にネンブタール麻酔下で腹部大静脈からヘパリン加注射筒で採血し、その後に放血致死させ腎臓を摘出した。得られた血液については遠沈により血漿を採取し、血漿中のBUNをロッシュ社製のコーバス・ファラを用いてUrease・GIDH法により測定した。腎臓については重量を測定し、その後に中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定して、常法によりHE染色標本を作製し、その組織像を光学顕微鏡下で観察した。なお、腎重量に関しては当該日の体重から相対重量も算出した。

(2) ADME: 当該日の測定対象動物について個別にVCMまたはABKもしくはVCMとABKの血漿中濃度推移および腎内濃度を測定した。血漿は被験物質投与の0.5, 1, 2および3時間後に頸静脈, 24時間後に頸動脈から、それぞれ採血してヘパリン処理により採取した。腎については24時間後の採血終了の後に放血致死させ摘出して、0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 4.5 および 8) でホモジナイズし9000 Gで遠沈して得た上清を試料とした。VCMおよびABKの濃度は各単剤と両剤併用群においてはVCMでは*Micrococcus luteus* ATCC 9341, ABKでは*Escherichia coli* NIHJ.を試験菌とした微生物学的定量法により、3剤併用群においては逆相系カラム (Inertsil ODS-2, GL Sciences Inc.) を用いたHPLC法で、VCMでは紫外検出器, ABKでは蛍光検出器により、それぞれ分別定量した。また、血漿中消失半減期 (単位; 時間, 以下 $T_{1/2}$) は one-compartment open model による Damping 付き GAUSS-NEWTON 法による最小二乗法により、血漿中濃度-時間曲線下面積 (単位; $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$, 以下 AUC) は台形法により、各解析または算出した。

5) 統計処理

各定量値について群毎の平均値と標準偏差値を算出した。腎毒性に関する検査値については各試験区分毎に基準群を定め、その群と各群間の有意差を、ADMEに関する検査値については群毎の初回投与時の値を基

準として各ステージ間との有意差などを、それぞれF-t検定により検討した。腎毒性に関する検査値の基準群は試験区分Ⅰでは、ラットの5週間反復投与試験での無影響量6.25 mg/kg¹⁶⁾を参考に群番号①のABK 4 mg/kg 群とした。試験区分Ⅱではこの区分内で腎毒性の発現がみられなかった群番号⑦の臨床用量での両剤3日間併用、その後ABK 5日間継続投与群とした。また、試験区分Ⅲでは腎毒性が明確に発現する群番号⑩の臨床用量の10倍量での両剤3日間併用、その後にVCMを5日間継続投与する群とした。なお、試験区分Ⅰでの回復群については2群しかないため両群間比較とした。

II. 実験成績

1. 殺菌効果

1) 供試菌株の薬剤感受性

Table 2 に MRSA No. 1925 株と MRSA No. 2421 株の各抗菌剤に対する MIC を示した。MRSA No. 1925 株の VCM, ABK, FMOX, RFP および ST に対する MIC は、それぞれ 2, 2, 128, 4 および 1.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。MRSA No. 2421 株の MIC は、それぞれ 2, 4, 64, 2 および 1.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 集塊菌に対する併用による殺菌効果

Fig. 1 a から 1 d に MRSA No. 1925 株の集塊菌に対する VCM と他剤 (ABK, FMOX, ST, RFP) の併用による殺菌効果を示した。これらの図から明らかのように、いずれの組み合わせでも、2種の抗菌剤を同時に作用させた場合に、殺菌効果が一番優れており、VCM と ABK の組み合わせでもっとも強い殺菌効果が認められた。すなわち、抗菌剤を作用させる前の 10^8 cfu/ml の菌量は、作用 9 時間後には、VCM + ABK は 10^2 cfu/ml に、VCM + FMOX は 10^3 cfu/ml に、VCM + ST は 10^4 cfu/ml に、VCM + RFP は 10^4 cfu/ml に減少していた。時間差併用では、他剤先行投与後、VCM を投与した方が、VCM 先行投与後、他剤投与よりも優れた殺菌効果が認められた。Fig. 2 a から 2 d に MRSA No. 2421 株の集塊菌に対する VCM と他剤の併用による殺菌効果を示したが、MRSA No. 1925 株と同じような殺菌効果が認められた。

2. 腎毒性試験

体重、BUN および腎重量などは Tables 3, 4 に、腎

Table 2. MICs of MRSA strain no. 1925 and no. 2421

No. of strain	ABK	FMOX	RFP	ST	VCM
1925	2	128	4	1.25	2
2421	4	64	2	1.25	2

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

ABK: arbekacin, FMOX: flomoxef, RFP: rifampicin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, VCM: vancomycin

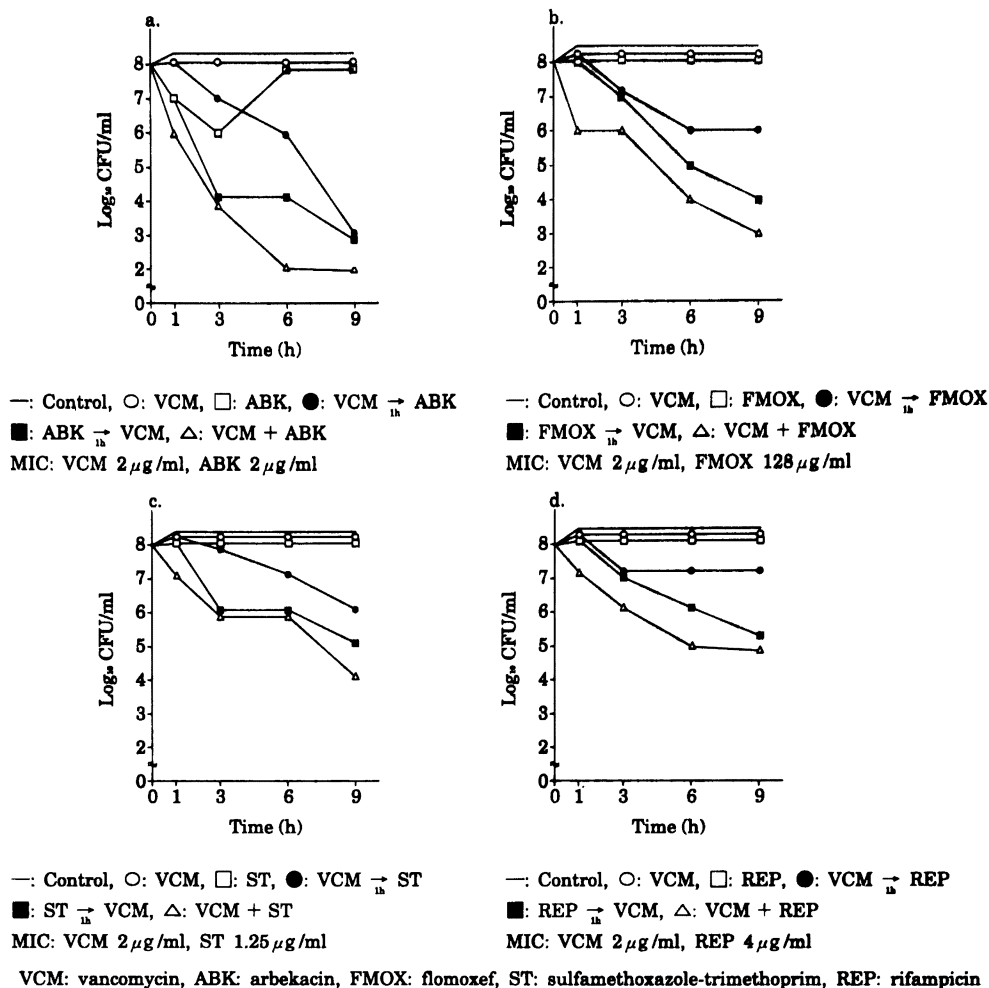


Fig. 1a~1d. Bactericidal effects of vancomycin and other antibiotics alone and in combination against colonies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain no. 1925.

の組織像は Table 5 に、および ADME の検討結果は Table 6 に示した。

〔試験区分 I〕

1) 臨床用量での検討

(1) 腎毒性: 3 日間投与の翌日の VCM 群, ABK 群および両剤併用群に腎毒性の発現を示唆する所見は認められなかった (Fig. 3)。しかしながら, 両剤併用群に設けた休業群には 1 例にはあるが尿細管上皮の好塩基性変化がみられた (Fig. 4)。

(2) ADME: 3 回投与後の各測定値と初回投与時のそれとを対比すると, 腎内濃度には VCM 群と ABK 群に, および両剤併用群の VCM に, それぞれ増加がみられたが, 各群の $T_{1/2}$ および AUC に差はみられなかった。また, 併用群の VCM と ABK の値は両剤の単独群値に比較して, 腎内濃度には 3 回投与後に ABK の低下, AUC には VCM に初回投与時に低下, 3 回投与後に上昇がみられたが, いずれの変化も軽微であった。

2) 臨床用量の 10 倍量での検討

(1) 腎毒性: 3 日間投与の翌日の VCM 群には腎相対

重量の増加と全例に尿細管上皮の変性・壊死・脱落, 好塩基性変化および尿細管の拡張 (Fig. 5), さらに 2 例には間質への細胞浸潤もみられたが, ABK 群には腎毒性の発現を示唆する所見は認められなかった。一方, 両剤併用群には体重の増加抑制と BUN および腎の絶対および相対重量の増加ならびに VCM 群でみられた腎組織所見に加えて全例の尿細管上皮内に好酸性顆粒, 4 例に尿円柱がみられた。併用群の尿細管の変性・壊死・脱落, 好酸性顆粒および尿円柱は 1 週間の休業により消退したが, その他の好塩基性変化や尿細管の拡張および間質への細胞浸潤は残存した。

(2) ADME: 両剤の単独投与群の値は臨床用量群値と比較すると, VCM 群では腎内濃度および AUC とともに投与量比 10 倍を越えて顕著に増加し, $T_{1/2}$ も大幅に延長したが, ABK 群における腎内濃度は 4 倍弱, $T_{1/2}$ はほぼ同等, AUC は約 10 倍であった。また, 初回と 3 回投与後の値を比較すると, VCM 群では各測定値が著しくバラツキ, 一定の傾向は確認し得なかったが, ABK 群では腎内濃度と AUC に増加がみられた。両剤

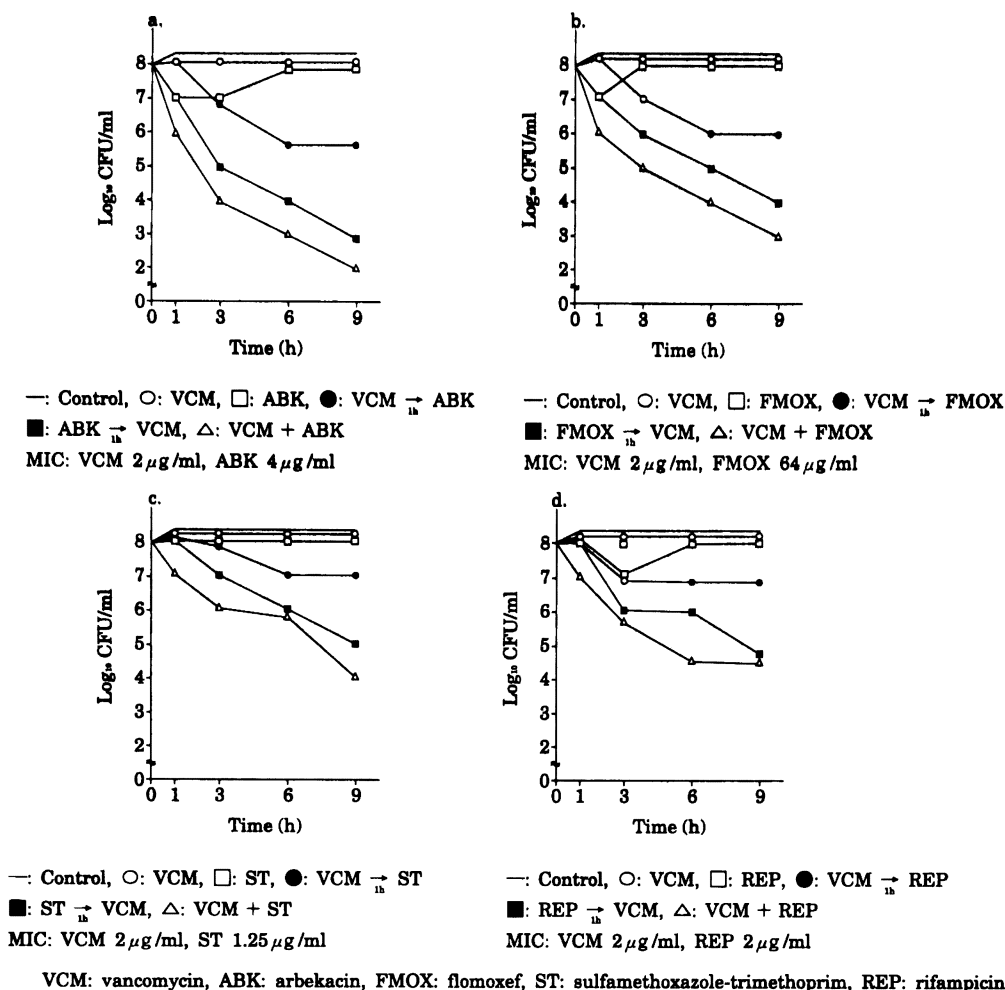


Fig. 2a~2d. Bactericidal effects of vancomycin and other antibiotics alone and in combination against colonies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain no. 2421.

Table 3. Nephrotoxicity of arbekacin and/or vancomycin administered for 3 days in rats

Days		4 days (1 day after last treatment)				11 days (8 days after last treatment)			
Group no.	Dose (mg/kg)	Body weight (g)	BUN (mg/dl)	Kidney weight (g)	Histo-pathological mean score ^{a)}	Body weight (g)	BUN (mg/dl)	Kidney weight (g)	Histo-pathological mean score ^{a)}
①	ABK 4	206.67 3.56 (6)	21.58 2.42 (6)	1.858 0.080 (6)	0.8994 0.0415 (6)	—	—	—	—
②	VCM 40	212.00 9.10 (6)	21.70 1.19 (6)	1.963 0.101 (6)	0.9268 0.0493 (6)	—	—	—	—
③	ABK 40	200.67 5.61 (6)	24.68 2.79 (6)	1.800 0.174 (6)	0.8959 0.0664 (6)	—	—	—	—
④	VCM 400	195.00** 6.69 (6)	26.77** 2.21 (6)	2.028 0.198 (6)	1.0401** 0.0940 (6)	—	—	—	—
⑤	ABK 4 + VCM 40	212.58 7.51 (12)	23.38 3.27 (6)	1.897 0.126 (6)	0.8953 0.0297 (6)	279.17 9.41 (6)	24.02 2.41 (6)	2.552 0.122 (6)	0.9159 0.0712 (6)
⑥	ABK 40 + VCM 400	189.00** 7.92 (12)	33.72** 4.01 (6)	2.088 0.231 (6)	1.1025** 0.1250 (6)	221.50** 17.56 (6)	29.98* 6.08 (6)	2.417 0.217 (6)	1.0934** 0.0882 (6)

Each value represents mean $\pm$ SD. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (F-t test). **: Each value represents the figure calculated from the following equation. Value = (Sum of the grades in Table 5)/(Number of animals in corresponding group)

併用群の VCM と ABK には初回と 3 回投与後の値に差はみられなかった。この併用群の値と各単独投与群の値とを比較すると VCM には前記した現象により差はみ

られなかったが、ABK の初回および 3 回投与後の腎内濃度と $T_{1/2}$ および初回投与後の AUC には増加もしくは延長がみられた。

Table 4. Nephrotoxicity of arbekacin or vancomycin administered for 5 days in rats after 3 days treatment with arbekacin and vancomycin

Days		9 days (1 day after last treatment)				16 days (8 days after last treatment)					
Group no.	Dose (mg/kg)	Body weight (g)	BUN (mg/dl)	Kidney weight		Histo-pathological mean score ^{a)}	Body weight (g)	BUN (mg/dl)	Kidney weight		Histo-pathological mean score ^{a)}
				(g)	(%)				(g)	(%)	
⑦	ABK 4 + VCM 40 ⇨ ABK 4	255.00 13.00 (12)	20.25 1.21 (6)	2.335 0.228 (6)	0.9093 0.0525 (6)	0 (6)	308.67 16.65 (6)	24.02 1.64 (6)	2.595 0.179 (6)	0.8415 0.0532 (6)	0 (6)
⑧	ABK 4 + VCM 40 ⇨ VCM 40	256.08 12.31 (12)	22.95* 2.20 (6)	2.338 0.137 (6)	0.9053 0.0289 (6)	0 (6)	306.50 19.07 (6)	24.77 5.03 (6)	2.727 0.292 (6)	0.8895 0.0756 (6)	0.3 (6)
⑨	ABK 40 + VCM 400 ⇨ ABK 40	213.83** 13.76 (12)	25.30 5.05 (6)	2.447 0.199 (6)	1.1328* 0.1434 (6)	4.5 (6)	254.87** 14.94 (6)	23.00 3.53 (6)	2.750 0.282 (6)	1.0787** 0.0643 (6)	3.0 (6)
⑩	ABK 40 + VCM 400 ⇨ VCM 400	190.42** 23.99 (12)	33.53** 7.40 (6)	2.783 0.618 (6)	1.4077* 0.3888 (6)	6.3 (6)	223.17* 54.25 (6)	40.42 23.05 (6)	3.223** 0.423 (6)	1.5858 0.7167 (6)	6.2 (6)
⑪	ABK 40 + VCM 400 ⇨ VCM 400	202.50 29.25 (6)	45.98 30.15 (6)	3.180 1.036 (6)	1.6605 0.8006 (6)	6.5 (6)	—	—	—	—	—
⑫	ABK 40 + VCM 400 + FOM 320 ⇨ VCM 400 + FOM 320	231.33 10.05 (6)	24.88 1.95 (6)	2.233 0.227 (6)	0.9661 0.1000 (6)	1.8 (6)	—	—	—	—	—
⑬	ABK 40 + VCM 400 + PIPC 320 ⇨ VCM 400 + PIPC 320	166.50 2.12 (2)	181.50 56.43 (2)	5.600 0.849 (2)	3.3604 0.4668 (2)	11.5 (2)	—	—	—	—	—

Each value represents mean ± SD. *: p < 0.05, **: p < 0.01 (F-t test). ^{a)}: Each value represents the figure calculated from the following equation. Value = (Sum of the grades in Table 5)/(Number of animals in corresponding group)

Table 5. Histopathologic findings in kidneys of rats administered with arbekacin, vancomycin, fosfomycin and piperacillin

Findings	Group no. No. of animals Grade	①	②	③	④	⑤	⑤*	⑥	⑥*	⑦	⑦*	⑧	⑧*	⑨	⑨*	⑩	⑩*	⑪	⑪*	⑫	⑫*	⑬	⑬*	⑭	⑭*
		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	2	4	4	4
-eosinophilic granules in tubular epithelium		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	2	4	4	4	4
-degeneration/necrosis/desquamation of tubular epithelium		6	6	6	6	6	6	5	1	6	6	6	6	6	6	6	3	2	1	5	1	4	2	1	4
-calcification		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	2	6	6	1	1	2	1	1
-basophilic change of tubular epithelium		6	6	6	6	6	5	1	6	2	3	1	6	6	3	3	6	5	1	3	2	1	5	2	4
-urinary cast		6	6	6	6	6	6	2	4	6	6	6	6	6	6	6	2	3	1	3	2	1	6	2	4
-tubular dilatation		6	6	6	6	6	6	2	4	1	5	6	6	6	6	1	5	6	5	1	6	6	6	2	4
-interstitial cell infiltration		6	6	6	4	2	6	6	2	4	6	6	6	6	5	1	6	6	6	4	2	2	4	2	1
-nephroblastoma		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	1	6	6	6	6	2	4	4	4
-papillary necrosis		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	1	6	6	6	6	6	6	6	2	4	4	4

Group no.: ①, ABK 4, ②, VCM 40, ③, ABK 40, ④, VCM 400, ⑤, ABK 4 + VCM 40, ⑥, ABK 40 + VCM 400 (①~⑥; 3 days treatment)

⑦, ABK 4 + VCM 40⇨ABK 4, ⑧, ABK 4 + VCM 40⇨VCM 40, ⑨, ABK 40 + VCM 400⇨ABK 40, ⑩, ABK 40 + VCM 400⇨VCM 400 (⑦~⑩; ABK or VCM administered in rats after 3 days treatment of ABK and VCM)

⑪, ABK 40 + VCM 400⇨VCM 400, ⑫, ABK 40 + VCM 400 + FOM 320⇨VCM 400 + FOM 320, ⑬, ABK 40 + VCM 400 + PIPC 320⇨VCM 400 + PIPC 320 (⑫, ⑬; FOM or PIPC administered in rats of ⑪)

Grade: 0; no remarkable change, 1; slight, 2; mild, 3; moderate, P; present (grade 4)

R: recovery for 1 week after last treatment

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin, PIPC: piperacillin

〔試験区分Ⅱ〕

1) 臨床用量での検討

(1) 腎毒性: VCM および ABK 継続投与群に腎毒性を示唆する所見は認められなかったが、休業終了時には VCM 継続投与群にのみ尿細管上皮の好塩基性変化 (Fig. 6) と腎乳頭の壊死像 (Fig. 7) が、各 1 例に観察された。

(2) ADME: 継続投与開始時に比較して、VCM 継続投与群では VCM の腎内濃度と AUC に増加もしくは増加傾向がみられた。一方、ABK 継続投与群では ABK

の腎内濃度は増加したが、 $T_{1/2}$ と AUC は同等であった。

2) 臨床用量の 10 倍量での検討

(1) 腎毒性: 群番号⑩の VCM 継続投与群には体重の増加抑制および BUN と腎重量の増加もしくは増加傾向ならびに全例の腎組織に尿細管上皮の変性・壊死・脱落、好塩基性変化、尿細管の拡張、間質への細胞浸潤および尿円柱 (Fig. 8) がみられ、さらに 1 例には腎芽細胞腫もみられた。ABK 継続投与群にはほぼ全例の腎組織像に VCM 継続投与群の所見から尿円柱と腎芽細胞

Table 6. Kidney concentrations, pharmacokinetic parameters of arbekacin and vancomycin, and effects of fosfomycin and piperacillin on nephrotoxicity in male rats

Group Dose (mg/kg) no.	Kidney concentration ($\mu\text{g/g-tissue}$)			Elimination half-life (h)			Area under the plasma concentration versus time curve $\text{AUC}_0 - \infty$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$)		
	days			days			days		
	1	3 ^a	8 ^c	1	3	8	1	3	8
① ABK 4	55.9 17.1 (4)	89.3 [*] 3.37 (4)		0.173 0.0872 (4)	0.430 0.0558 (4)		4.67 0.0649 (4)	4.08 0.255 (4)	
② VCM 40	19.9 1.87 (4)	54.4 [*] 6.81 (4)		0.548 0.0399 (4)	0.499 0.0377 (4)		67.3 4.05 (4)	61.8 4.39 (4)	
3 ^b ABK 40	196 28.8 (4)	308 [*] 53.1 (4)		0.554 0.0414 (4)	0.534 0.0566 (4)		42.5 8.75 (4)	61.4 [*] 8.86 (4)	
4 VCM 400	1,340 631 (4)	808 247 (4)		5.34 4.16 (4)	0.845 0.241 (4)		4,830 3,540 (4)	670 301 (4)	
⑤⑦ ABK 4 + VCM 40 ⇄ ABK 4	45.4 8.45 (4)	50.2 [*] 3.62 (4)	242 [*] 27.2 (4)	0.460 0.158 (4)	0.394 0.0477 (4)	0.485 0.570 (4)	3.41 0.759 (4)	4.54 0.539 (4)	3.71 0.791 (4)
⑤⑧ ABK 4 + VCM 40 ⇄ VCM 40	45.4 8.45 (4)	50.2 [*] 3.62 (4)	50.2 [*] 6.73 (4)	0.460 0.158 (4)	0.394 0.0477 (4)		3.41 0.759 (4)	4.54 0.539 (4)	
⑥⑨ ABK 40 + VCM 400 ⇄ ABK 40	527 114 (4)	617 [*] 18.8 (4)	280 [*] 55.3 (4)	2.26 [*] 0.740 (4)	1.63 [*] 0.382 (4)	0.593 [*] 0.0764 (4)	148 [*] 30.6 (4)	91.5 44.4 (4)	90.2 41.8 (4)
⑥⑩ ABK 40 + VCM 400 ⇄ VCM 400	732 267 (4)	1,070 514 (4)	231 [*] 206 (4)	2.64 1.17 (4)	4.07 4.50 (4)		1,710 500 (4)	1,490 1,230 (4)	
⑦⑩ ABK 40 + VCM 400 + FOM 320 ⇄ + VCM 400 + FOM 320	527 114 (4)	617 [*] 18.8 (4)	184 [*] 81.6 (4)	2.26 [*] 0.740 (4)	1.63 [*] 0.382 (4)		148 [*] 30.6 (4)	91.5 44.4 (4)	
⑦⑩ ABK 40 + VCM 400 + PIPC 320 ⇄ + VCM 400 + PIPC 320	732 267 (4)	1,070 514 (4)	1,720 944 (4)	2.64 1.17 (4)	4.07 4.50 (4)	1.88 1.39 (4)	1,710 500 (4)	1,490 1,230 (4)	3,710 2,510 (4)
⑧ ABK 40 + VCM 400 + FOM 320 ⇄ + VCM 400 + FOM 320	161 [*] 26.0 (4)	317 [*] 105 (4)	68.9 [*] 21.9 (4)	0.433 [*] 0.0751 (4)	0.470 [*] 0.0270 (4)		50.6 [*] 11.6 (4)	45.8 2.82 (4)	
⑧ ABK 40 + VCM 400 + PIPC 320 ⇄ + VCM 400 + PIPC 320	705 178 (5)	548 2.1 (4)	146.0 (2)	2.88 1.01 (5)	4.95 3.85 (5)	# (2)	531 [*] 260 (5)	1,240 [*] 215 (5)	# (2)
	2,620 [*] 1,030 (5)	6,880 [*] 703 (4)	7,610 (2)	5.68 2.66 (5)	9.18 6.31 (5)	8.66 (2)	7,800 [*] 3,240 (5)	19,900 [*] 6,220 (5)	24,000 (2)

Each value represents mean $\pm$ SD (lower row), (): number of rats. Shaded parts are expressed as VCM value. #: plasma levels of 0.7 ~ 3 $\mu\text{g/ml}$.

^a: first administration period during the first 3 days; intravenous administration of ABK and/or VCM.

^b: second administration period during additional 5 days intravenous administration of ABK or VCM.

Significantly different from the first day (*), administration of ABK or VCM (a), groups ⑥, ⑩ (b), the 3rd day (c).

Statistical analysis was performed by Student's and Welch-Aspin's t-tests.

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin, PIPC: piperacillin

腫を除いた変化がみられた。回復群においては VCM 継続投与群では投与終了時とはほぼ同様な所見が残存した (Fig. 9) が, ABK 継続投与群では尿細管上皮の変性・壊死・脱落像は消退した。

(2) ADME: 継続投与開始時に比較して, VCM 継続投与群においてはバラツキが大であったが, VCM の腎内濃度と AUC に増加傾向および ABK の腎内濃度に減少がみられた。一方, ABK 継続投与群には ABK の腎内濃度と $T_{1/2}$ および VCM の腎内濃度に減少もしくは短縮がみられた。

〔試験区分Ⅲ〕

1) 腎毒性: この区分の基準群である群番号⑪の臨床用量の 10 倍量で実施した VCM と ABK 3 日間併用,

その後に VCM 5 日間継続投与群には, 試験区分Ⅱの群番号⑩と同様に, 体重の増加抑制, BUN と腎重量の増加傾向ならびに腎の組織障害がみられた。基準群に FOM を併用した群の体重, BUN および腎重量はほぼ正常値で, 基準群でみられていた腎の組織障害も顕著に軽減された (Fig. 10)。一方, 基準群に PIPC を併用した群の体重の増加抑制, BUN と腎重量の増加および腎組織の障害像は基準群より顕著に発現 (Fig. 11) し, 剖検で腎の明らかな肥大と退色も観察され (Fig. 12), 4/6 例が死亡した。

2) ADME: FOM 併用群の VCM および ABK の腎内濃度, $T_{1/2}$ および AUC には, いずれの測定時点においても基準群値を明確に下回るもしくはその傾向がみら

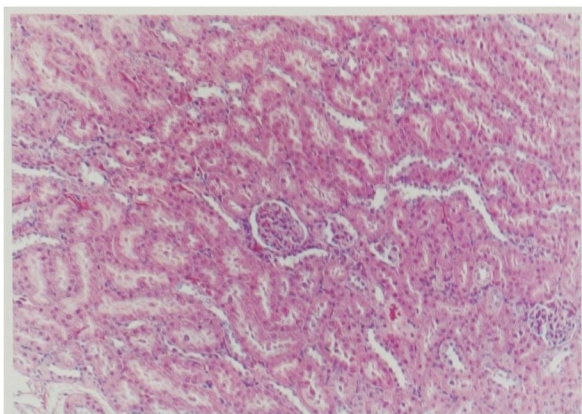


Fig. 3. Kidney treated with arbekacin 4 mg/kg for 3 days (No. 101).
No pathological change.
HE stain. $\times 100$

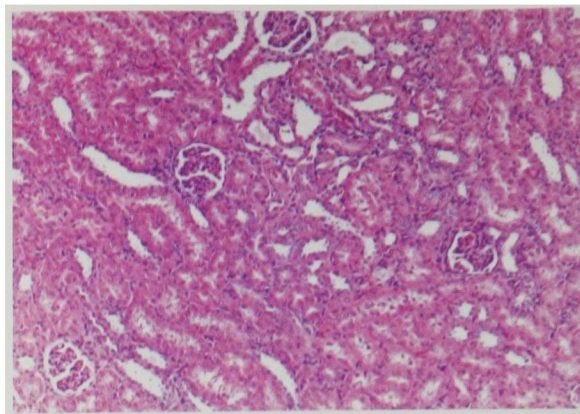


Fig. 6. Kidney treated with arbekacin 4 mg + vancomycin (VCM) 40 mg/kg for 3 days, VCM 40 mg/kg for the following 5 days and 7 days recovery (No. 144).
Note basophilic change of tubular epithelium.
HE stain. $\times 100$

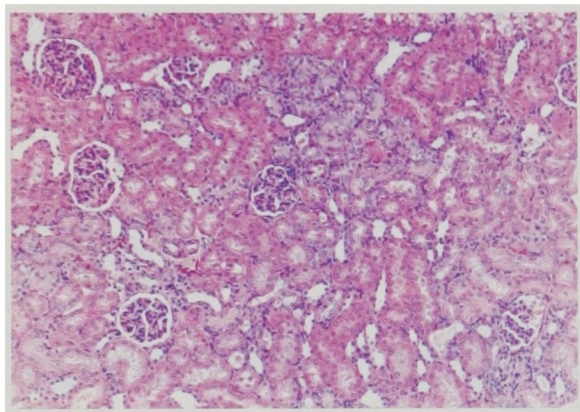


Fig. 4. Kidney treated with arbekacin 4 mg + vancomycin 40 mg/kg for 3 days and 7 days recovery (No. 119).
Note basophilic change of tubular epithelium.
HE stain. $\times 100$

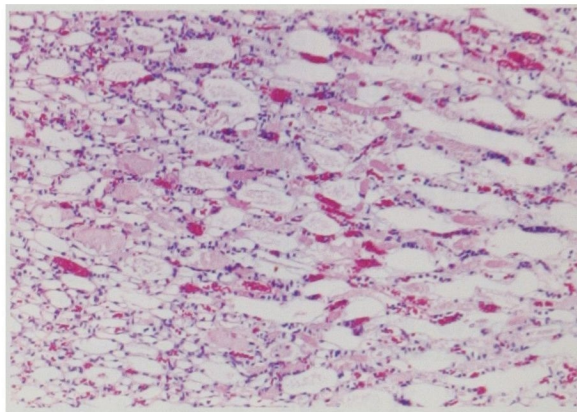


Fig. 7. Kidney treated with arbekacin 4 mg + vancomycin (VCM) 40 mg/kg for 3 days, VCM 40 mg/kg for the following 5 days and 7 days recovery (No. 144).
Note tubular necrosis of renal pelvis.
HE stain. $\times 100$

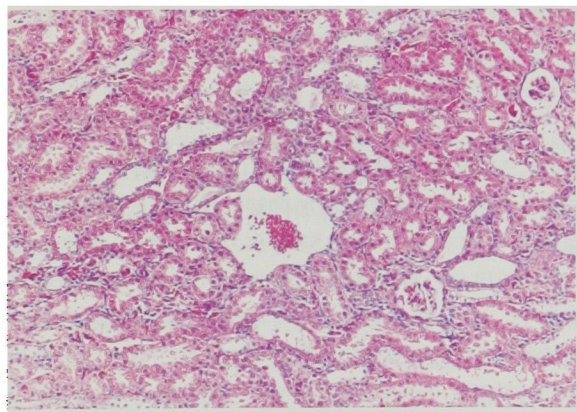


Fig. 5. Kidney treated with vancomycin 400 mg/kg for 3 days (No. 209).
Degeneration, desquamation and basophilic change of tubular epithelium and tubular dilatation are seen.
HE stain. $\times 100$

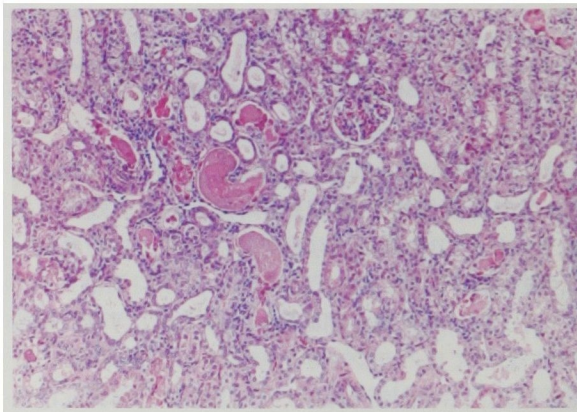


Fig. 8. Kidney treated with arbekacin 40 mg + vancomycin (VCM) 400 mg/kg for 3 days and VCM 400 mg/kg for the following 5 days (No. 237).
Urinary casts are seen.
He stain. $\times 100$

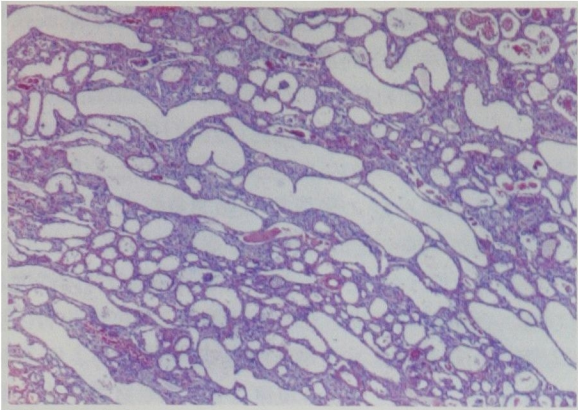


Fig. 9. Kidney treated with arbekacin 40 mg + vancomycin (VCM) 400 mg/kg for 3 days, VCM 400 mg/kg for the following 5 days and 7 days recovery (No. 243).

Tubular dilatation and necrosis of epithelium are remarkable.

HE stain. $\times 40$

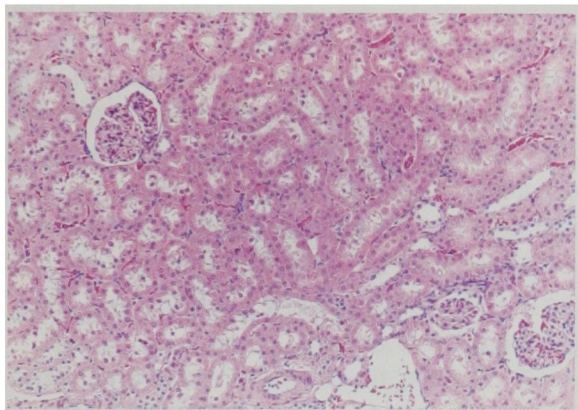


Fig. 10. Kidney treated with arbekacin 40 mg + vancomycin (VCM) 400 mg + fosfomycin (FOM) 320 mg/kg for 3 days and VCM 400 mg + FOM 320 mg/kg for the following 5 days (No. 413).

Slight cell infiltration remains.

HE stain. $\times 100$

れた。一方、PIPC 併用群における VCM の腎内濃度、 $T_{1/2}$ および AUC ならびに ABK の AUC には、いずれの測定時点においても基準群値を上回るもしくはその傾向がみられ、ABK は最終投与時の血漿中にも検出された。

III. 考 察

VCM および ABK は、一つの社会問題になっている MRSA 感染症に対して有効な薬剤である¹⁷⁻²²⁾。MRSA に対して VCM は細胞壁合成阻害作用²³⁾、ABK は蛋白合成阻害作用²⁴⁾により、それぞれ抗菌力を発現する。

VCM は MRSA に対して低い MIC 値を示すが、短時間の殺菌力は非常に弱く、しかも濃度に依存した殺菌

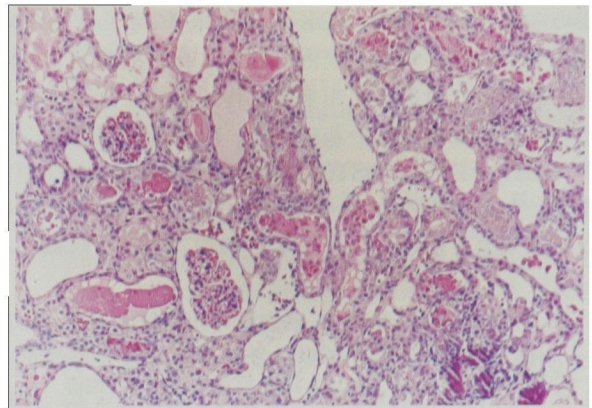


Fig. 11. Kidney treated with arbekacin 40 mg + vancomycin (VCM) 400 mg + piperacillin (PIPC) 320 mg/kg for 3 days and VCM 400 mg + PIPC 320 mg/kg for the following 5 days (No. 421).

Note degeneration, necrosis, desquamation, and basophilic change of tubular epithelium, and interstitial cell infiltration.

HE stain. $\times 100$



Fig. 12. Gross findings of the kidneys.

Note enlargement and discoloration.

HE stain. $\times 100$

作用および post antibiotic effect (PAE) を有さず、その作用は静菌的である^{1,2)}。また、その臨床における治療効果は他の殺菌性の抗生物質の効果に比べて緩徐であり¹⁾、感染性心内膜炎の治療成績も必ずしも楽観視できないという報告もある^{25,26)}。したがって、感染部位や患者の病態によっては、VCM 単独での治療効果が十分期待できないことも予想される。そこで我々は VCM と ABK, FMOX, RFP および ST との併用殺菌効果について集塊化した MRSA を用いて検討した。

その結果、VCM と ABK, FMOX, ST もしくは RFP との同時併用により、優れた殺菌効果がみられ、その殺菌効果は VCM と ABK との併用にもっとも強く

認められた。VCM と ABK の同時作用でもっとも強い殺菌効果が認められた理由として、我々は前記した両剤の異なる作用機序が相乗的に作用して、抗菌活性が増強されたと考えている。また、時間差併用では、他剤 (ABK, FMOX, ST, RFP) 先行投与後、VCM を投与した方が、VCM 先行投与後、他剤投与よりも優れた殺菌効果を示し、長谷川ら²⁷⁾の報告とほぼ同様であった。

以上の知見から MRSA 感染症の治療法として VCM と ABK の併用療法を考え得るが、両剤は腎毒性を有し²⁸⁻³⁰⁾、併用においては注意を要する。そこで、短期間に MRSA 感染者の治療効果を高める目的で VCM と ABK の 3 日間併用、その後に両剤のいずれかを 5 日間にわたり継続投与する治療法が考えられる。継続投与する薬剤の腎におよぼす影響は VCM, ABK いずれが少ないかについてラットを用いて検討した。これらの検討は両剤の投与量を臨床用量およびその 10 倍量として、まず、両剤を各単独および併用で 3 日間投与し、次いで、3 日間両剤併用後に VCM もしくは ABK を 5 日間継続投与して実施した。また、腎毒性の軽減についてはもっとも腎毒性が強く発現した群に FOM または PIPC を併用することにより検討した。

3 日間投与試験では臨床用量の両剤の各単独ならびに併用群および臨床用量の 10 倍の ABK 群においては VCM や ABK の $T_{1/2}$ は初回と 3 回投与後で同等で、腎障害の発現もみられなかった。一方、臨床用量の 10 倍量の VCM 群では、初回投与時から VCM の腎内濃度および AUC が臨床用量での VCM 群値に比較して、投与量比の 10 倍を越えて顕著に増加し、 $T_{1/2}$ も大幅に延長して腎毒性が発現した。なお、ABK 群の $T_{1/2}$ は臨床用量とその 10 倍量とでもほぼ同等であった。臨床用量の 10 倍量の VCM と ABK 併用群においては腎毒性が VCM 単独群より強く発現し、腎障害は 1 週間の休薬では回復し得なかった。この両剤併用による腎毒性の悪化は、VCM に起因した腎機能の異常により、ABK の体内残留が増加し、VCM と ABK の毒性が相互に影響することにより招来されたと考えられる。

本試験における併用による腎障害の悪化度は新里らの報告¹²⁾と同様に、VCM とアミノ配糖体系抗生物質 (AGs) を皮下や腹腔内で併用投与した場合にみられるほど顕著^{31,32)}ではなく、相加的ともいえない程度であった。この違いは投与経路により両剤の血中滞留時間やトラフ濃度が異なることにより発現したと考えられている¹²⁾。しかしながら、既報^{31,32)}と今回の結果の違いは 1980 年代前半と現在市販されている VCM の純度が異なる³³⁾ことによる可能性も否定し得ない。

VCM と ABK 3 日間併用後に VCM もしくは ABK を 5 日間継続投与した群においては、臨床用量では両剤の $T_{1/2}$ に継続投与開始時と終了時に差はなく、腎毒性の発

現も認められなかった。しかしながら、VCM 継続投与後に 1 週間休薬した同群の回復群には機序は不明であるが、2/6 例に腎組織障害が発現した。臨床用量の 10 倍量においては継続投与開始時に比較して、VCM 継続投与群では VCM の腎内濃度および AUC とともに増加する傾向がみられ、腎の障害度は強まり、その回復性も明確ではなかった。一方の ABK 継続投与群では ABK を継続投与しているにもかかわらず ABK の腎内濃度および $T_{1/2}$ は明確に減少もしくは短縮し、VCM の腎内濃度も明らかに減少して、腎の障害度も弱まり、その回復性も良好であった。この現象は体内 VCM 量の減少に伴い、腎機能が回復に向かうことにより招来されたと考えられる。

もっとも強い腎障害がみられた臨床用量の 10 倍量での VCM と ABK 3 日間併用、その後に VCM を 5 日間継続投与した群 (基準群) に、FOM を併用した群の両剤の腎内濃度、 $T_{1/2}$ および AUC は基準群値を明確に下回り、腎毒性も明らかに軽減された。この所見は FOM が両剤の体内残留、特に VCM の初回投与時における急激に増加または延長する腎内濃度、 $T_{1/2}$ および AUC を抑制することにより発現すると考えられる。したがって、VCM と ABK の各単剤投与時における腎毒性をも軽減¹²⁾する FOM は、基準群より弱い ABK 継続投与群の腎毒性を、より顕著に軽減すると判断される。この軽減の機序としては FOM が尿細管上皮細胞内のライソゾーム膜を保護する、ならびに、ABK およびグリコペブタイド系抗生物質の尿細管上皮細胞への取り込みを阻害するなどが考えられている^{12,34)}。

一方、基準群に PIPC を併用した群の VCM の腎内濃度と AUC ならびに ABK の AUC は初回投与時から基準群値を大幅に上回り、腎毒性も顕著に増悪し、多くの死亡も発現した。この知見は、永井ら³⁵⁾の 7 週齢 SD 系ラットに VCM160 mg/kg を静脈内、ABK の 16 mg/kg を筋肉内で、各単独または併用により 4 日間連日投与するとみられる腎毒性は、PIPC の 320 mg/kg を静脈内で併用投与すると軽減されとの報告と大きく異なる。なお、永井らは被験物質溶液はメンブランフィルターで濾過除菌した後に供試している。このような試験結果の相違は、両実施施設における動物の週齢、被験物質調製方法、投与量、投与方法および投与期間などが異なっているため、これらのいずれに原因して招来されたかに関しては詳らかではない。

上記したように VCM と他剤との併用による殺菌効果は VCM と ABK 併用でもっとも強くみられたので、VCM と ABK 3 日間併用、次いで VCM または ABK を 5 日間継続投与する MRSA の治療を想定して、その投与形態でラットを用いて腎毒性と腎毒性軽減の可能性に関して検討した。その結果、両剤併用後に VCM を継続投与した群の腎毒性は、ABK 投与群のそれより強く、

その回復性も ABK 継続投与群より明らかに悪かった。また、このような投与形態でみられる腎への影響は FOM の併用により明確に軽減されたが、PIPC の併用においては顕著に増悪し、死亡例も多発した。

以上から、本試験からは、① MRSA に対する殺菌効果は VCM と ABK の同時併用でもっとも強く発現する。② VCM と ABK 3 日間併用投与後に VCM または ABK を 5 日間継続投与する投与形態での腎への影響は VCM より ABK 継続投与群で明らかに弱い。③ FOM はこのような投与形態での腎への影響を明確に軽減する。と結論された。

文 献

- 1) 長谷川裕美, 清水喜八郎: MRSA 感染症に対する vancomycin の使い方—*In vitro* 実験における投与法の検討—。臨床医 18: 286~292, 1992
- 2) Levine D P, Fromm B S, Reddy B R: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampicin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 115: 674~680, 1991
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会報告: 微量液体希釈法—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 4) 高橋公毅, 渡辺正治, 菅野治重, 福田一郎, 田村 忍: Imipenem 耐性緑膿菌の薬剤感受性および ceftazidime と tobramycin の併用効果。Chemotherapy 42: 915~921, 1994
- 5) 高橋公毅, 小林章男: 緑膿菌, クレブシエラ, セラチアに対する抗生剤の併用効果。Chemotherapy 27: 843~856, 1979
- 6) Inouye S, Niizato T, Takeda U, Koeda T: Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin. J. Pharm. Dyn. 5: 659~669, 1982
- 7) Inouye S, Niizato T, Komiya I, Yuda Y, Yamada Y: Made of protective action of fosfomycin against dibekacin-induced nephrotoxicity in the dehydrated rats. J. Pharm. Dyn. 5: 941~950, 1982
- 8) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 三田美智子, 佐々木育, 早坂弘康: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果。Jap. J. Antibiotics 38: 62~68, 1985
- 9) Morin J P, Bendirdjian J P, Fillastre, Valliant R: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells. Drugs Exp. Clin. Res. 4: 63~66, 1978
- 10) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 佐藤洋子, 安斉友博, 大内 仁, 斉藤武郎: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究。痛と化学療法 11: 2400~2407, 1984
- 11) Schweitzer V G, Dolan D F, Abrams G E, Davidson T, Snyder R: Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomycin. Laryngoscope 96: 948~958, 1986
- 12) 新里鉄太郎, 大西正敏, 西山省二, 浅岡宏康: Arbekacin と Vancomycin の腎毒性に関する基礎的検討。Jap. J. Antibiotics. 47: 664~675, 1994
- 13) Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T, Saikawa I, Katahira J, Kumada T, Shimizu K: Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. Antimicrob Agents Chemother 32: 912~918, 1988
- 14) Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Muratani T, Yasuda T, Saikawa I, Katahira J, Kumada T, Shimizu K: Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cisplatin in rats. Antimicrob Agents Chemother 33: 513~518, 1989
- 15) 永井章夫, 他: Vancomycin 誘発性腎毒性に対する piperacillin の軽減作用—ウサギにおける基礎検討—。Chemotherapy 42: 699~705, 1994
- 16) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 森口政英, 関 道彦, 三木美智子, 港谷明則: HBK に関する毒性学的研究。3. 静脈内投与によるラット亜急性毒性試験。基礎と臨床 20: 7509~7539, 1986
- 17) 永田 弘, 東山伊左夫, 近藤理枝, 小松良英: Vancomycin の *in vivo* 抗菌力の検討。Chemotherapy 40: 581~591, 1992
- 18) 山口恵三, 古谷信彦: Vancomycin 注射薬。臨床医 18: 224~249, 1992
- 19) 菅野治重: MRSA。日本臨床 48: 203~212, 1990
- 20) 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 菅野治重: MRSA による重症感染症に対する注射用バンコマイシンの臨床研究。Chemotherapy 40: 86~101, 1992
- 21) 渡辺忠洋, 五井 仁, 原 哲郎, 菅野利恵, 田中佳子, 数野勇造: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌に対する新アミノ配糖体抗生物質, Arbekacin の抗菌力。Jap. J. Antibiotics 40: 349~356, 1987
- 22) 橋本 一: 1993 年までの日本におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の薬剤耐性。Jap. J. Antibiotics. 47: 575~584, 1994
- 23) Barna J C T, Williams D H: The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of vancomycin groups. Ann Rev Microbiol 38: 339~357, 1984
- 24) 山下直子, 生方公子, 野々口律子, 後藤 朗, 松下真理, 紺野昌俊: アミノ配糖体薬に耐性のブドウ球菌に対する ABK の抗菌作用。Chemotherapy 34 (S-1): 33~40, 1986
- 25) Small P M, Chambers H F: Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 34: 1227~1231, 1990
- 26) Gopal V, Bisno A L, Silverblatt F J: Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis. *In vivo* and *in vitro* observation. JAMA 236: 1604~1606, 1976
- 27) 長谷川裕美, 江成唯子, 柴田雄介, 菊地 賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎: MRSA に対する vancomycin と β -lactam 剤の *in vitro* 併用効果—併用投与法について—。Chemotherapy 41: 465~476, 1993
- 28) Farber B F, Moellering R C Jr: Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1983. Antimicrob Agents Chemother 23: 138~141, 1983
- 29) Rybak M J, Arbecht L M, Boike S C, Chandrasekar P H: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. J.

- Antimicrob. Chemother. 25: 679~687, 1990
- 30) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 川音晴夫, 早坂弘康, 三木美智子: HBK (Arbekacin) の腎毒性に関する研究。基礎と臨床 20: 8039~8047, 1986
- 31) Wood C A, Kohlhepp S J, Kohnen P W, Houghton D C, Gilbert D N: Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemother. 30: 20~24, 1986
- 32) Wold J S, Turnipseed S A: Toxicology of vancomycin in laboratory animals. Rev. Infect. Dis. 3: S 224~S 229, 1981
- 33) New preparations of vancomycin: The medical letter on drugs and the therapeutics, 28: 121~122, 1986
- 34) Marre R, Schulz E, Graefe H, Sack K: Teicoplanin renal tolerance and pharmacokinetics in rat. J. Antimicrob. Chemother. 20: 697~704, 1987
- 35) 永井章夫他: Vancomycin と arbekacin 誘発性腎毒性に対する piperacillin の軽減作用—ラットでの検討—。日本化学療法学会雑誌 43: 200~205, 1995

Activities of vancomycin and other antibiotics combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

— Bactericidal effects and renal toxicity —

Kohki Takahashi and Harushige Kanno

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba 260, Japan

The effects of vancomycin (VCM) and other antibiotics, both alone and in combination, against colonies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in cotton suture were investigated. The simultaneous combination of VCM and arbekacin (ABK), VCM and flomoxef (FMOX), VCM and sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), and VCM and rifampicin (RFP) showed marked bactericidal activity. Of these four combinations, VCM and ABK showed the greatest bactericidal activity. When VCM in combination was given with a time lag, more favourable results were obtained when other antibiotics were given first than when VCM was given first. An animal study employing a rat model was conducted on the pharmacokinetics of ABK and VCM, influences of the drugs on the kidney, and the possibility of alleviation of renal toxicity, supposing a 3-day combination therapy of VCM + ABK for treatment of MRSA infection followed by 5-day therapy with either of the two drugs. The renal toxicity was apparently lower in the ABK group than in the VCM group, and recovery of the renal condition was also more favourable in ABK group. Such renal toxicity as was shown in the study was alleviated when fosfomicin was combined, while the renal toxicity worsened and some deaths occurred when piperacillin was combined.