

## ヒトスルホ化免疫グロブリン製剤の臨床分離ペニシリン耐性肺炎球菌に 対する各種抗菌薬との併用効果

小林 寅結<sup>1)</sup>・戸田 陽代<sup>1)</sup>・長谷川美幸<sup>1)</sup>・佐藤 弓枝<sup>1)</sup>・金子 明寛<sup>2)</sup>・佐々木次郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室\*

<sup>2)</sup>東海大学医学部口腔外科学教室

(平成 11 年 1 月 21 日受付・平成 11 年 4 月 22 日受理)

臨床分離ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) およびペニシリン軽度耐性肺炎球菌 (PISP) に対するヒトスルホ化免疫グロブリン製剤 (SHG) と各種抗菌薬との相乗作用について検討した。その結果 1 mg/ml の SHG の存在によって試験菌に対する各抗菌薬の MIC は低くなる傾向がみられた。また SHG 濃度が高くなるにつれその影響は顕著で penicillin G (PCG) の MIC が 1~2 µg/ml の株に対し、SHG 5 mg/ml 存在下では PCG の MIC が 0.03 µg/ml 以下となる例も認められた。これらの相乗的作用は β-lactam 薬、特にペニシリン系抗菌薬に強くみられ vancomycin とでは軽度であった。一方、これら PRSP および PISP に対する SHG の凝集抗体価は使用菌株によって異なり高いものでは 2,048 倍であったが加熱処理することによりその値は変動した。また凝集抗体価と抗菌薬との相乗作用の関連は見出せなかった。すなわち本菌に対する SHG と抗菌薬との相乗作用にはその他要因が関与しているものと考えられた。以上のことから PRSP および PISP に対し SHG と β-lactam 薬は強い相乗効果があるものと思われた。

**Key words:** immunoglobulin, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, MIC, combined effect

肺炎球菌はヒト気道内に広く分布し免疫力の弱い小児や高齢者を中心に種々の感染症を惹起する。幼児期における中耳炎などはその代表で、時に難治化することもある。また近年ではペニシリン軽度耐性肺炎球菌およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PISP, PRSP) が増加傾向にあり<sup>1,2)</sup>国内に限らず欧米諸国においても問題となっている<sup>3,4)</sup>。特にこれらの菌種による髄膜炎等の重症感染症は深刻で臨床における抗菌薬治療に苦慮すると言われている<sup>5)</sup>。

一方、種々の重症感染症に対し抗菌薬とヒト免疫グロブリンを併用することによって相乗的な治療効果が得られている。過去にわれわれは methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対し、各種抗菌薬とヒト免疫グロブリンを併用することによってその MIC は低くなることを認め、特にその傾向は β-lactam 薬に顕著であることを報告した<sup>6)</sup>。今回は臨床上問題となっている PRSP および PISP に対するヒト免疫グロブリン存在下での各種抗菌薬の抗菌活性について検討した。

### I. 材料と方法

#### 1. 試験菌株

1998 年関東の医療施設において上気道および下気道感染症患者より分離した *Streptococcus pneumoniae* のうち NCCLS ガイドライン<sup>7)</sup>で PISP および PRSP の基準を満たす 8 株を試験菌とした。なお試験菌は分離培養後速やかにスキムミルクを用い -80℃ で保存し、羊血液寒天培地 M 58 (栄研化学) で再培養したものを使

用した。

#### 2. 使用抗菌薬

Penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), vancomycin (VCM) の 7 薬剤を用いた。

#### 3. ヒト免疫グロブリン

ヒト免疫グロブリンとしてスルホ化免疫グロブリン製剤 (SHG), 献血ペニロン-I (帝人) の製造 Lot の異なる 3 種類 (Lot SSV 120, SSV 127 B, SSV 128) を同梱の滅菌蒸留水にて溶解し用いた。

#### 4. MIC 測定

NCCLS M 100-S 8 微量液体希釈法<sup>7)</sup>に準じ MIC 測定を行った。すなわち cation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB) に馬溶血液を 5% 添加した培地に SHG を 20, 10, 5, 1 mg/ml となるよう調製した。羊血液寒天培地 M 58 を用い 35℃, 18 時間培養した試験菌を CAMHB に McFarland No.0.5 となるよう懸濁した。ただちに各薬剤希釈系列を含む薬剤感受性測定用培地に約 10<sup>6</sup> CFU/ml となるように試験菌を接種し、35℃, 20 時間培養後判定した。コントロールとして SHG を含まないものについても同様に測定を行った。同様の試験を 3 回繰り返し行い再現性を確認した。

#### 5. 試験菌株に対する凝集抗体価<sup>8)</sup>

羊血液寒天培地 M 58 に一夜培養した被検菌を培地か

らかき取り、1%ホルマリン加0.1% NaCl 溶液に2 mg/ml となるように懸濁し非加熱菌体とした。またこの菌液を121℃、15分間オートクレーブ処理したものを加熱菌体とした。所定の方法で溶解したSHGを0.1% NaCl 溶液にて2倍希釈系列を作製し、試験管に0.2 ml 分注した。この試験管に菌液を0.2 ml 加え十分ミキシングした後、35℃、2時間インキュベートし、5℃、一夜静置後、肉眼的に凝集を観察、判定した。凝集が認められる最大希釈倍率をもって凝集抗体価とした。

## 6. 血清型別

Austrian<sup>9)</sup>の原法に従い capsular reaction test (Quellung test) にて型別試験を行った。型別用血清は Pneumococcal Diagnostic Antisera (Statens Serum Institut, Copenhagen) を用いた。

## II. 結 果

### 1. *S. pneumoniae* の血清型およびスルホ化免疫グロブリンの凝集抗体価

*S. pneumoniae* 各菌株の血清型および非加熱菌、加熱菌に対する製造 Lot ごとの SHG の凝集抗体価を

Table 1 に示す。Lot No. SSV 120, SSV 127 B および SSV 128 間では非加熱菌に対する凝集抗体価に大きな差は認められなかったが加熱菌においては SSV 120 で2株 (No.1, No.5) に異なった値を示した。すなわち SSV 127 B および SSV 128 ではいずれも凝集抗体価は2倍以下に対し、SSV 120 は No.1 株に対し256倍、No.5 株に対し512倍と大きく異なっていた。

その他は非加熱菌、加熱菌共に2倍以下または128倍以上のいずれかで、前述の2株を除き熱処理前後で差が認められたのは No.2 株および No.8 株の非加熱菌に2倍以下に対し加熱菌で2048倍、No.4 株の128倍に対し1,024倍または2,048倍であった。

### 2. スルホ化免疫グロブリン存在下での *S. pneumoniae* に対する各抗菌薬の MIC

#### 1) PCG

SHG を含まない control の PCG の各試験菌株に対する MIC は4から1 μg/ml で SHG 1 mg/ml 存在下では Lot によってほとんど差はなく MIC が低く (感受性化) なる傾向がみられた (Table 2)。なかには No.6 株のよ

Table 1. Bacterial agglutination titer of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Serotype	Lot no. SSV 120		Lot no. SSV 127 B		Lot no. SSV 128	
		non treated	heat treated	non treated	heat treated	non treated	heat treated
1	6	<2*	256	<2	<2	<2	<2
2	19	<2	2,048	<2	2,048	<2	2,048
3	23	<2	<2	<2	<2	<2	<2
4	19	128	1,024	128	2,048	128	2,048
5	6	256	512	128	<2	128	<2
6	23	<2	<2	<2	<2	<2	<2
7	23	<2	<2	<2	<2	<2	<2
8	19	<2	2,048	<2	2,048	<2	2,048

\*dilution times

Table 2. MIC of penicillin G against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	2*	0.5	0.25	≤0.03	-	0.5	0.25	≤0.03	-	0.5	0.125	≤0.03	-
2	2	2	0.5	≤0.03	-	1	0.5	≤0.03	-	1	0.5	≤0.03	-
3	2	0.5	≤0.03	-	-	2	≤0.03	-	-	2	≤0.03	-	-
4	4	0.5	0.25	0.06	-	0.5	0.5	0.06	-	0.5	0.25	0.06	-
5	1	0.25	≤0.03	≤0.03	-	0.25	≤0.03	≤0.03	-	0.25	≤0.03	-	-
6	1	≤0.03	≤0.03	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-
7	2	0.5	≤0.03	-	-	0.5	≤0.03	-	-	0.5	≤0.03	-	-
8	4	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-

\*μg/ml

うに 32 倍以上感受性化する株も認められた。SHG 5 mg/ml 存在下ではその効果はより強く、その MIC はすべて 0.5  $\mu$ g/ml 以下で、8 株中 4 株はいずれの Lot でも 0.03  $\mu$ g/ml 以下であった。10 mg/ml の SHG 存在下では約半分の株で発育が見られなくなるものの発育した菌株に対する MIC はすべて 0.06  $\mu$ g/ml 以下であった。なお 20 mg/ml の SHG が存在した場合、抗菌薬の有無にかかわらず試験菌株はすべて発育しなかった。

## 2) ABPC

ABPC においても前述 PCG 同様 SHG の存在によって各試験菌に対する MIC が低くなる傾向がみられた (Table 3)。SHG を含まない control での ABPC の MIC は 4 から 1  $\mu$ g/ml に対し SHG 1 mg/ml 存在下では 2 から 0.06  $\mu$ g/ml に 5 mg/ml 存在下では 1 から 0.03  $\mu$ g/ml 以下となり、また添加した SHG の Lot 差もほとんどなかった。SHG 10 mg/ml 存在下では発育の認められた菌株に対する MIC は 0.125  $\mu$ g/ml 以下で多くの株

が 0.03  $\mu$ g/ml 以下であった。

## 3) CTX

SHG を含まない control での CTX の MIC は 1 から 0.5  $\mu$ g/ml で SHG が 1 mg/ml 存在した場合それらの MIC は 1 から 0.03  $\mu$ g/ml 以下であった (Table 4)。SHG 5 mg/ml 存在下ではいずれの菌株に対する MIC も 0.25  $\mu$ g/ml 以下であった。また SHG 10 mg/ml 存在下では発育したほとんどの株に対する MIC は 0.03  $\mu$ g/ml 以下であった。

## 4) CTRX

CTRX 単独の MIC はいずれの菌株に対しても 1  $\mu$ g/ml で、SHG が 1 mg/ml 存在することによって 8 株中 6 株に対し MIC が低くなった (Table 5)。SHG 5 mg/ml 存在下ではその傾向はより強く、No.2 株を除き各試験菌に対する MIC は 1/4 以下となった。SHG 10 mg/ml が存在した場合、発育した菌株に対する MIC は 0.06  $\mu$ g/ml 以下で control の MIC と比べ 1/16 以下であった。

Table 3. MIC of ampicillin against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	2*	0.5	0.125	$\leq 0.03$	-	0.5	0.25	$\leq 0.03$	-	0.5	0.125	$\leq 0.03$	-
2	4	2	0.5	$\leq 0.03$	-	2	0.5	$\leq 0.03$	-	2	1	$\leq 0.03$	-
3	2	2	0.25	-	-	2	0.125	-	-	2	$\leq 0.03$	-	-
4	4	1	0.5	0.06	-	1	0.5	0.06	-	1	0.5	0.125	-
5	1	0.25	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-	0.25	$\leq 0.03$	-	-
6	1	0.06	$\leq 0.03$	-	-	0.06	$\leq 0.03$	-	-	0.06	$\leq 0.03$	-	-
7	4	0.5	$\leq 0.03$	-	-	0.5	$\leq 0.03$	-	-	0.5	$\leq 0.03$	-	-
8	4	2	0.5	-	-	2	0.5	-	-	2	0.25	-	-

\* $\mu$ g/ml

Table 4. MIC of cefotaxime against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	1*	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-	0.5	0.125	$\leq 0.03$	-	0.25	0.06	$\leq 0.03$	-
2	1	1	0.25	$\leq 0.03$	-	1	0.125	$\leq 0.03$	-	1	0.125	$\leq 0.03$	-
3	1	0.5	0.125	-	-	1	0.125	-	-	0.5	0.06	-	-
4	1	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-	0.25	0.25	0.06	-	0.125	0.125	$\leq 0.03$	-
5	0.5	0.25	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.125	0.06	$\leq 0.03$	-	0.125	0.06	-	-
6	0.5	0.125	$\leq 0.03$	-	-	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	-	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	-
7	1	0.125	$\leq 0.03$	-	-	0.125	$\leq 0.03$	-	-	0.125	$\leq 0.03$	-	-
8	1	0.5	0.06	-	-	0.5	0.06	-	-	0.5	0.06	-	-

\* $\mu$ g/ml

## 5) IPM

試験菌に対する IPM 単独の MIC は 1 から 0.125  $\mu\text{g/ml}$  で前 4 薬剤の単独時の MIC に比べやや低い値であった (Table 6)。IPM に対しても SHG の存在によってその MIC はより低くなる傾向がみられた。特に SHG 5 mg/ml 存在した場合, No.2 株を除き Lot にかかわらず試験菌株に対する MIC は 0.125  $\mu\text{g/ml}$  以下で SHG 濃度が増すにつれ MIC は低くなった。

## 6) PAPM

試験菌に対する PAPM 単独の MIC は前 IPM に比べより低く 0.25 から 0.03  $\mu\text{g/ml}$  以下と強い抗菌活性が認められた。本薬に対しても SHG は相乗的に作用し 5 mg/ml 存在下では Lot No.SSV 127 B の No.8 株に対する例を除き MIC はすべて 0.03  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

## 7) VCM

各菌株に対する SHG を含まない control における VCM

の MIC は 0.5 から 0.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。SHG 1 mg/ml 存在下において MIC は No.4 株を除き 0.5 から 0.125  $\mu\text{g/ml}$ , 5 mg/ml 存在下では 0.25 から 0.06  $\mu\text{g/ml}$  と MIC は低くなるもののその差は少なかった。10 mg/ml 存在下でも VCM の MIC が 0.03  $\mu\text{g/ml}$  以下を示した株は各 Lot 1 株のみで他は 0.125 から 0.06  $\mu\text{g/ml}$  であった。

## III. 考 察

1978 年 Jacobs ら<sup>10)</sup>によるペニシリン軽度耐性肺炎球菌の報告以来世界各地において本菌の増加が問題となっている<sup>3,4)</sup>。

近年わが国でも本菌に関し多くの研究報告があり軽年的に増加傾向にあると言われている<sup>10)</sup>。最近の報告では臨床分離株のうち約 40% はこれら PISP および PRSP で<sup>11,12)</sup>, 本菌の強い伝播力がうかがえる。一般に肺炎球菌はヒト上気道に生息し一種の日和見感染として小児等への中耳炎や副鼻腔炎を惹起することが知られ

Table 5. MIC of ceftriaxone against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	1*	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-	0.5	0.125	$\leq 0.03$	-	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-
2	1	1	0.5	$\leq 0.03$	-	1	0.125	$\leq 0.03$	-	1	0.125	$\leq 0.03$	-
3	1	1	0.06	-	-	1	$\leq 0.03$	-	-	1	$\leq 0.03$	-	-
4	1	0.5	0.25	0.06	-	0.25	0.25	0.06	-	0.25	0.125	0.06	-
5	1	0.25	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.125	0.06	$\leq 0.03$	-	0.25	0.06	-	-
6	1	0.125	$\leq 0.03$	-	-	0.06	$\leq 0.03$	-	-	0.06	$\leq 0.03$	-	-
7	1	0.25	$\leq 0.03$	-	-	0.25	$\leq 0.03$	-	-	0.125	$\leq 0.03$	-	-
8	1	0.5	0.125	-	-	0.5	0.125	-	-	0.5	0.125	-	-

\* $\mu\text{g/ml}$

Table 6. MIC of imipenem against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	0.125*	0.06	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.06	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.06	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-
2	0.25	0.25	0.25	$\leq 0.03$	-	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-	0.25	0.125	$\leq 0.03$	-
3	0.25	0.25	$\leq 0.03$	-	-	0.25	0.06	-	-	0.25	$\leq 0.03$	-	-
4	0.5	0.125	0.06	0.06	-	0.125	0.125	$\leq 0.03$	-	0.06	0.06	$\leq 0.03$	-
5	0.125	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.06	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	0.06	$\leq 0.03$	-	-
6	0.25	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	-	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	-	-	0.06	$\leq 0.03$	-	-
7	0.5	0.125	$\leq 0.03$	-	-	0.125	$\leq 0.03$	-	-	0.125	$\leq 0.03$	-	-
8	1	0.5	0.06	-	-	0.5	0.125	-	-	0.5	0.06	-	-

\* $\mu\text{g/ml}$

ている。また本菌種の伝播能力および病原性は強く、市中感染症として問題となっている<sup>13)</sup>。肺炎球菌感染症の中でもPISPによるものは治療に用いられる種々の抗菌薬に抵抗し、難治化するとも言われている<sup>14)</sup>。特にPISPによる細菌性化膿性髄膜炎は深刻な重症感染症の1つに挙げられている<sup>15)</sup>。

一方、これら重症感染症に対し免疫グロブリン製剤が併用されることが多い。細菌感染症に対する免疫グロブリンの主な作用としては免疫グロブリンが菌体表層に結合することによって食細胞の貪食能を促進させるオプソニン効果、補体の活性化による溶菌作用さらには抗菌薬との相乗活性作用などが挙げられる<sup>16)</sup>。また抗菌薬との相乗作用については起炎菌のMICが高く、単独では効果が期待できない菌株の感受性亢進効果があると言われている<sup>17,18)</sup>。

過去にわれわれもMRSAに対しスルホ化免疫グロブリンSHGを併用することにより各種抗菌薬のMICお

よびMBCが低くなることを報告した<sup>9)</sup>。今回はペニシリン耐性肺炎球菌に対し同様にSHGの抗菌薬との併用によってどのような効果があるかを*in vitro*で検討を行った。

その結果カルバペネム系2薬剤を含むβ-lactam系6薬剤およびポリペプチド系であるVCMのいずれにおいてもSHGとの相乗効果が認められた。今回用いた試験菌はすべてNCCLSでの基準でPRSPあるいはPISPとなるものでPCGのMICはいずれに対しても1μg/ml以上である。同じく測定したABPCのMICも1μg/ml以上で中には両薬に4μg/mlの比較的高い値を示す株も存在した。これらに対しSHGが1mg/ml存在した場合ほとんどの株に対しMICは低くなり(感受性化)、さらに5mg/ml存在下では0.03μg/ml以下となる株も多く認められた。

今回用いたSHG濃度が生体内における実際の濃度より高いことは明らかであるが、松田ら<sup>19)</sup>が述べているよ

Table 7. MIC of panipenem against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	≤0.03*	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-
2	0.125	0.125	≤0.03	≤0.03	-	0.06	≤0.03	≤0.03	-	0.125	≤0.03	≤0.03	-
3	0.125	0.06	≤0.03	-	-	0.06	≤0.03	-	-	0.06	≤0.03	-	-
4	0.125	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-
5	0.06	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	≤0.03	≤0.03	-	-
6	0.125	≤0.03	≤0.03	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-
7	0.125	≤0.03	≤0.03	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-
8	0.25	0.06	≤0.03	-	-	0.125	0.06	-	-	≤0.03	≤0.03	-	-

\*μg/ml

Table 8. MIC of vancomycin against PRSP or PISP strains in the presence of various concentrations of sulfonated human immunoglobulin preparations

Strain no.	Concentration of immunoglobulin (mg/ml)												
	Lot no. SSV 120					Lot no. SSV 127 B				Lot no. SSV 128			
	0	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
1	0.5*	0.25	0.25	0.125	-	0.25	0.25	0.06	-	0.5	0.125	≤0.03	-
2	0.25	0.25	0.125	0.125	-	0.25	0.125	0.06	-	0.5	0.25	0.06	-
3	0.25	0.25	0.25	-	-	0.25	0.125	-	-	0.25	0.06	-	-
4	0.25	0.125	0.125	0.125	-	0.06	0.06	0.06	-	0.125	0.125	0.125	-
5	0.25	0.125	0.125	≤0.03	-	0.125	0.125	≤0.03	-	0.25	0.125	-	-
6	0.5	0.25	0.06	-	-	0.25	0.06	-	-	0.125	0.125	-	-
7	0.5	0.25	0.125	-	-	0.25	0.125	-	-	0.25	0.125	-	-
8	0.5	0.25	0.125	-	-	0.25	0.25	-	-	0.125	0.125	-	-

\*μg/ml

うに SHG は生体内で *in vitro* に比べより効果的に作用することから、ある程度臨床における効果が期待できるものと思われる。

また今回同時に測定した他の  $\beta$ -lactam 薬のセフェム 2 薬剤、カルバペネム 2 薬剤はいずれも SHG 存在下で MIC が低くなるのが認められたがカルバペネム系の IPM, PAPM はこれらの菌株に対してもと強い抗菌活性を有していたことから SHG との相乗効果は示せなかった。すなわち本来抗菌薬に感受性でなんらかの要因によって耐性化した細菌に対し SHG は従来ある程度の活性を持つ抗菌薬との併用でより効果が高いものと思われた。われわれが過去に報告した MRSA に対する効果<sup>9)</sup> や品川<sup>20)</sup> の中等度耐性菌による重症感染症への効果等と同様な傾向であることが分かる。新井<sup>21)</sup> の報告によれば SHG の *in vitro* の殺菌作用は短時間で観察される溶菌によるものと言われている。すなわち  $\beta$ -lactam 薬の細胞壁合成阻害と溶菌作用に強い相乗効果を発揮したものではないかと考えられた。

一方 VCM についてはこれらの  $\beta$ -lactam 薬ほど相乗的な作用は見られなかった。これは PISP および PRSP のいずれにおいても VCM に対し耐性化しておらずペニシリン感受性肺炎球菌と同等に VCM に感受性であること、また VCM と  $\beta$ -lactam 薬との作用機作の違いによるもの<sup>22)</sup> と考えられる。

しかしこれらの溶菌作用も SHG がもつ凝集抗体価と関連づけられているがわれわれの成績からは試験菌に対する凝集抗体価と抗菌活性への相乗作用との関連はほとんど見出せなかった。今回試験菌を熱処理し、凝集抗体価を測定したが熱処理前後で凝集抗体価が異なる現象を認めた。このことは肺炎球菌に対してはたんに凝集抗体価以外の SHG がもつなんらかの作用があるものと推測される。

免疫グロブリンの重症感染症への有用性が認知されているわりには本製剤のおよぼす細菌学的な作用については明らかになっていない。われわれが実施して得られた成績もある特定の菌種、菌株に対する抗菌薬との相乗効果で本来の免疫グロブリンの作用機序を明確に証明するまでには至らないが、難治化が問題となっている抗菌薬耐性株への免疫グロブリンの併用治療の有用性を示唆するものである。

#### 文 献

- 1) 紺野昌俊, 生方公子(ペニシリン耐性肺炎球菌研究会): ペニシリン耐性肺炎球菌. 協和企画通信, 東京, 1997
- 2) Yoshida R, Kaku M, Kohno S, et al.: Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 1196~1198, 1995
- 3) 桑原正雄: 世界の耐性肺炎球菌感染症の現状. 化学療法の領域 10: 683~691, 1994
- 4) Fenoll A, Jado I, Vicioso D, et al.: Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). *J. Clin. Microbiol.* 36: 3447~3454, 1998
- 5) 生方公子, 杉浦 隆, 紺野昌俊, 他: ペニシリン耐性肺炎球菌の臨床分離株における薬剤耐性機構について. ペニシリン結合蛋白と PBP 2 遺伝子の解析. *Chemotherapy* 42: 1225~1235, 1994
- 6) 内野明津樹, 長谷川美幸, 大野幸栄, 他: MRSA に対する各種抗菌剤とスルホ化免疫グロブリンの併用に関する検討 146. 第 38 回日本化学療法学会総会, 長崎, 1990
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically—fourth edition; approved standard. M 100-S 8, American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996
- 8) 東京大学医科学研究所学友会: 抗原抗体反応の検出. 微生物学実習提要, p.278~283, 丸善, 東京, 1988
- 9) Austrian R: The Quellung reaction, a neglected microbiologic technique. *Mt. Sinai J. Med.* 43: 699~709, 1976
- 10) Jacobs M R, Koornhof H J, Robins-Browne R M: Emergence of multiply resistant pneumococci. *N. Engl. J. Med.* 299: 735~740, 1978
- 11) 紺野昌俊(ペニシリン耐性肺炎球菌研究会): 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究. 感染症誌 66: 1338~1351, 1994
- 12) Ubukata K, Asahi Y, Okuzumi K, et al.: The Working Group for penicillin-resistant *S. pneumoniae*: Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993-1995 *J. Infect. Chemother.* 1: 177~184, 1996
- 13) 岩田 敏: 肺炎球菌の耐性化. 小児科診療 8: 1263~1271, 1997
- 14) 朝野和典, 河野 茂: 肺炎. 化学療法の領域 14: 1360~1364, 1998
- 15) 石北 隆, 佐地 勉: 髄膜炎・敗血症. 化学療法の領域 14: 1353~1359, 1998
- 16) 原 耕平, 斎藤 厚: 細菌性感染症の補助療法としての免疫グロブリン製剤の使い方. 日本医事新報 3335: 23~26, 1988
- 17) 勝沼英字, 久保秀樹, 桜井博文, 他: 化学療法との併用療法の適応と臨床効果, 免疫グロブリン. 日本臨床 45: 588~599, 1987
- 18) Koshiro A, Uchiyama J, Matsusawa Y, et al.: Combined effect of pepsintreated human immunoglobulin and antibiotics *in vitro*. *Chemotherapy* 30: 1337~1348, 1982
- 19) 松田孝二, 新井俊彦: スルホ化免疫グロブリン製剤のペニシリン耐性肺炎球菌および緑膿菌に対する抗菌活性. 感染症誌 71: 738~744, 1997
- 20) 品川長夫, 石原 博, 村元雅之, 他: 重症感染症に対する抗生物質併用免疫グロブリン製剤の新しい臨床評価の試み. *Chemotherapy* 38: 832~838, 1990
- 21) 新井俊彦: スルホ化免疫グロブリン製剤の各種日和見感染症に対する抗体価と補体依存性溶菌活性. 感染症誌 59: 41~46, 1985
- 22) 酒井克治: ポリペプチド系抗生剤. 最新抗生剤要覧 第 10 版, p.150~153, 薬事時報社, 東京, 1996

## Synergical activities of sulfonated human immunoglobulin preparations and the various antibiotics against penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*

Intetsu Kobayashi<sup>1)</sup>, Haruyo Toda<sup>1)</sup>, Miyuki Hasegawa<sup>1)</sup>, Yumie Sato<sup>1)</sup>  
Akihiro Kaneko<sup>2)</sup> and Jiro Sasaki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.,  
3-30-1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo 174-8555, Japan

<sup>2)</sup>Department of Oral Surgery, School of Medicine Tokai University

In this study the antibacterial activities of various antibiotics against penicillin-resistant or intermediate *Streptococcus pneumoniae* (PRSP or PISP) in the presence of a sulfonated human immunoglobulin (SHG) preparation were investigated. The MICs of the antibiotics were found to decrease in the presence of 1, 5, 10 and 20  $\mu\text{g/ml}$  of SHG. High concentrations of SHG (5 mg/ml) led to a decrease in the MIC of penicillin G (PCG) against PR (I) SP. The addition of SHG to  $\beta$ -lactams, especially PCG, significantly increased the synergistic effect against PR (I) SP compared to vancomycin. The agglutination titers of SHG to some PR (I) SP increased 2,048-fold, however, there was no relationship between the agglutination titers and the synergistic effect. These results suggest SHG are synergistically effective with  $\beta$ -lactams and may enhance the chemotherapy during serious PR (I) SP infections when used in association with antibiotics.