

抗生物質併用による抗菌力の相乗的増強

——とくにメシリナム，クラブラニク酸，フォスフォ
マイシン，フォスフォノペプチドの臨床的意義——

田附興風会医学研究所，北野病院臨床検査部

植 手 鉄 男

SYNERGISTIC ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF
ANTIBIOTICS AS WELL AS OTHER COMPOUNDS,
ESPECIALLY MECILLINAM, CLAVULANIC ACID,
FOSFOMYCIN AND FOSFONOPEPTIDE

Tetsuo UETE

*From the Department of Clinical Investigation, Tazuke Kofukai**Medical Research Institute Kitano Hospital, Osaka*

In case of mecillinam, its mode of action seems to be different from that of other penicillins and its synergistic antibacterial activity with other beta-lactams has been reported by many papers. Recently the synergistic antibacterial activity between beta-lactams and clavulanic acid as well as CP45899 (beta-lactamase inhibitors), and fosfomycin as well as phosphonocephate and various antibiotics have been reported. It seems that the combined use of these antibiotics as well as such compounds will have the advantage also in clinical use from the viewpoint of efficacy and safety.

近年数多くの強力な抗生物質が開発されている。単独で十分抗菌力を発揮しうる場合も多いが、難治性の薬剤抵抗性の菌による感染症に対してはまだ単一薬剤では抗菌力が十分でない場合がある。このような場合、2種の薬剤併用による相乗作用による抗菌薬剤の抗菌力の増強法が臨床利用されている¹⁻⁵⁾。本論文においてはその最近の進歩、知見を要約した。

I Jawetz および Gunnison の
抗生物質併用効果の分類

1952年 Jawetz および Gunnison¹⁾ が抗生物質の併用における作用効果の増減に関する見解を発表した。

1. 2種の静菌的抗生物質の併用は相加的に効果を示す。2. 静菌的抗生物質と殺菌的抗生物質の併用は時として拮抗的である場合がある（常にそうとは限らない）。3. 2種の殺菌的抗生物質の併用は相乗効果を示すことがある（常にそうとは限らない）。この場合、ペニシリン、ストレプトマイシン、バシトラシン、ネオマイ

シンなどが殺菌的抗生物質 (group 1) に属する。テトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシンが静菌的抗生物質 (group 2) に属することを報告した。

Jawetz および Gunnison が分類を報告して以来約30年をへた現在、新しい抗生物質が数多く開発され果してこの見解は現代に通用し、適合するか？

最近 Rahal⁴⁾ がこの見解の妥当性を吟味している。それによると殺菌的抗生物質 (group 1) にはペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシッド、ポリミキシン、スルフォンアミド—トリメトプリム合剤を包含し、静菌的抗生物質 (group 2) にはテトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、リンコマイシンを含むべきであると考えている。

抗生物質併用による相乗的あるいは拮抗的作用のおもなものは Table 1 に示すごとくである³⁻⁵⁾。臨床的にペニシリン剤とアミノグリコシッド剤との併用が相乗的抗菌力を多くの菌に示し、有用であることは広く

Table 1. 試験管内、動物、人体における抗生物質併用とその抗菌効果

薬 剤	試験管内抗菌作用	動物実験所見	臨床所見
1. ペニシリンと テトラサイクリン	肺炎球菌へのペニシリン作用 へ拮抗的 レンサ球菌への抗菌力低下		a. 肺炎球菌性髄膜炎に拮抗的 b. レンサ球菌 肺炎球菌に対 する血中抗菌力低下
2. ペニシリンと クロラムフェニコール	肺炎球菌 レンサ球菌 肺炎 桿菌へのペニシリン作用へ拮 抗的 ただし高濃度(ペニシ リン)において 拮抗作用をみと めない	a. レンサ球菌感染へ拮抗的 b. インフルエンザ菌 肺炎 球菌性髄膜炎において アンピシリンとクロラム フェニコール拮抗作用み られず	a. 肺炎時拮抗作用みられず b. 血中抗菌力低下をみない
3. アミノグリコシッド剤と テトラサイクリンあるい はクロラムフェニコール	グラム陰性桿菌へのアミノグ リコシッド剤の作用へ拮抗的	拮抗的	グラム陰性桿菌に対する抗 菌作用のデータなし
4. アミノグリコシッド剤と リンコマイシン	相乗作用、影響なし、 拮抗的——一定せず		
5. エリスロマイシンあるい はリンコマイシンとクロ ラムフェニコール	拮抗的		ブドウ球菌 レンサ球菌へ の血中抗菌力低下
6. ペニシリンと アミノグリコシッド剤	緑色レンサ球菌 腸球菌 ブ ドウ球菌 リステリヤ グラ ム陰性桿菌へ相乗的	緑色レンサ球菌 腸球菌 ブドウ球菌 緑膿菌へ相 乗的	a. 腸球菌感染へ相乗的 b. グラム陰性桿菌感染へ相乗的 c. ブドウ球菌へは不明
7. セファロスポリンと アミノグリコシッド剤	肺炎桿菌 変形菌 大腸菌へ 相乗的		
8. メシリナムとペニシリン あるいはセファロスポリン	メシリナムと他のペニシリン (セファロスポリン)はグラム 陰性桿菌へ相乗的	相乗的(大腸菌 肺炎桿 菌 変形菌などグラム陰 性桿菌に対して)	尿路感染 気管炎におい て相乗的効果
9. ポリミキシンと スルフォンアミド・トリメ トプリム	多くの陰性桿菌へ相乗的		<i>Pseudomonas cepacia</i> <i>Serratia</i> 感染に効果的

(Rahal, Jr. J. J., Medicine 57: 179~195, 1978より引用, 一部変更)

知られている。例えばゲンタマイシンとカルペニシリン、スルベニシリン、最近ではピペラシリンとの併用が緑膿菌感染症に対して有用であるがごときである。またペニシリンGあるいはアンピシリンとアミノグリコシッド剤との併用が腸球菌、緑色レンサ球菌などに対して相乗的に抗菌力を示すことが古くより知られている。その他セファロスポリンとアミノグリコシッドの併用が肺炎桿菌などに、スルフォンアミド・トリメトプリムの併用が多くの菌に対して相乗的に効果を示すことが知られ、臨床的に利用されている。

II 最近話題になっている抗菌力 増強のための薬剤併用

1) amidino-penicillin (メシリナムあるいはピブメシリナム) と他のペニシリン、セファロスポリン併用による相乗作用。メシリナムは他のペニシリン、セファロスポリンと異なった作用機序を有し、両者の併用は相乗的に抗菌力を増す。

2) clavulanic 酸および CP45,899 (強力な β -lac-

tamase 阻止剤) をペニシリン、セファロスポリンと併用した場合、ペニシリン、セファロスポリンの失活を防ぎ、ペニシリン、セファロスポリンの抗菌力を増強する。

3) fosfomycin は細菌細胞壁合成を阻止し、数多くの抗生物質と併用した場合、相乗作用を示す。

4) phosphonopeptids (alafosfalin) は細菌細胞壁の合成阻止により抗菌作用を示す。多くの抗生物質と併用した場合、相乗的抗菌作用を示す。

以上の薬剤の臨床利用による相乗効果の臨床利用が非常に期待されている。以下現在までの知見の詳細を紹介する。

1. メシリナムあるいはピブメシリナム (市販名メリン®、武田薬品工業) と他のペニシリン、セファロスポリン剤との併用による相乗作用

メシリナムは半合成ペニシリンの一種である (Fig. 1, Table 2)。メシリナムは腸吸収がよくないので、pivaloyloxymethyl エステルを附着して腸吸収をよく

Fig 1. メシリナムおよびピブメシリナムの構造式

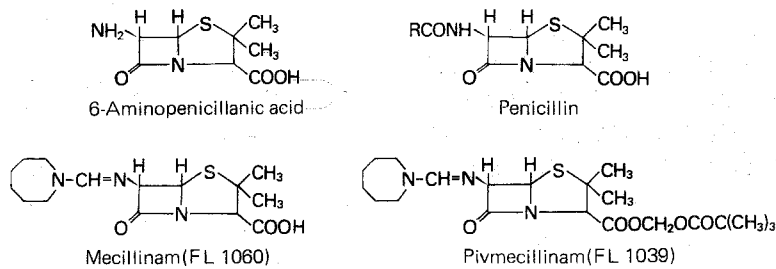


Table 2. 各種ペニシリン

1. ペニシリンGおよびVほか
 - 1) ペニシリンG
 - 2) ペニシリンV
 - 3) フェネルシン
 - 4) プロピシリン
2. ペニシリンナーゼ抵抗性半合成ペニシリン
 - 1) メチリシン
 - 2) クロキサシリン
 - 3) ジクロキサシリン
 - 4) フルクロキサシリン
 - 5) オキサシリン
 - 6) ナフシリン
 - 7) ジフェニシリン
3. 広域半合成ペニシリン
 - 1) アンピシリン
 - 2) 内服後水解アンピシリンとなる製剤
ヘタシリン バカンピシリン
ピバンピシリン タランピシリン
 - 3) アンピシリン類似のペニシリン
アモキシシリン シクラシリン エピシリン
メシリナム ピブメシリナム(メシリナム・
ピバロイルオキシメチルエステル)
(メリン：武田)
 - 4) 抗緑膿菌性ペニシリン
カルベニシリン (カリンダシリン カル
フェニシリン)
スルベニシリン チカルシリン
ピペラシリン アパルシリン
メズロシリン アパルシリン
フラヅロシリン

Table 3. メシリナムと各種ペニシリンおよび
セファロsporin併用の際の相乗的抗菌作用

	被検細菌 株数	相乗作用 (%)	菌種
アンピシリン	100	64	1~12
アモキシシリン	20	84	1, 2, 3, 8, 9, 11, 12
カルベニシリン*	10	70	2, 3, 7, 8, 10
セファロチン	10	80	1~6
セファマンドール	5	100	3, 4, 8, 11
セフォキシチン	6	100	3, 4, 11

1. 大腸菌 2. 肺炎桿菌 3. エンテロバクター 4. シトロバクター
5. セラチア 6. サルモネラ 7. シゲラ 8. 変形菌 (インドール+)
9. 変形菌 (ミラビリス) 10. 緑膿菌 11. アシネトバクター
12. プロビデンシヤ

*スルベニシリンも同様と考えられる
(Neu, H.C. J. Antimicrob. Chemother. 3, Suppl. B. 43-52. 1977.)

用は相乗的に抗菌力増強を示す¹²⁻¹⁴⁾。アモキシシリン、カルベニシリン (スルベニシリン)、セファロチン、セファマンドール、セフォキシチン、セフラジンなどの併用においても同様に上記菌に対しても相乗的抗菌効果を示す¹³⁻¹⁷⁾。メシリナムはインフルエンザ菌に対して抗菌作用をほとんど示さないが、アンピシリンあるいはアモキシシリン^{15,18)}、フシジン酸¹⁸⁾との併用において相乗的にこれらの薬剤のインフルエンザ菌に対する抗菌力を増加する。しかしながら、緑膿菌、セラチアなどに対して、メシリナムとペニシリンあるいはセファロsporinとの併用は相乗的效果を示さない^{14,16)}。

アモキシシリンあるいはアンピシリンとメシリナムとの併用は腸球菌、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌、クロストリジウム、バクテロイデスなどの嫌気性菌に対して相乗的抗菌効果を示さない。セファロsporinとメシリナムの併用においても同様である^{14,16)}。

テトラサイクリン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、エリスロマイシン、リファンピシンと併用した場合相乗的效果を示さない¹⁴⁻¹⁶⁾。

メシリナムとアミノグリコシッド剤 (カナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、シソマイシン、トブラマイシンなど)、ポリミキシンなどの併用は多く

したものがピブメシリナムである。

ピブメシリナムは腸で吸収された後、体内で pivaloyloxymethyl エステルが加水分解されて、メシリナムに変換する。同量を与えた場合、メシリナムに比しピブメシリナムはより高い血中濃度をうることができる。

メシリナム (ピブメシリナム) は単独では大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、淋菌などに強力な抗菌作用を示す⁶⁻¹¹⁾。本剤はペニシリンあるいはセファロsporinと併用する場合、相乗的に抗菌力を増強する場合が多い (Table 3)。加うるに併用により抗生物質の耐性発生を少なくすることが可能である。

試験管内において、各種グラム陰性桿菌、例えば大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、シトロバクター、赤痢菌、腸チブス菌に対してアンピシリンとメシリナムとの併

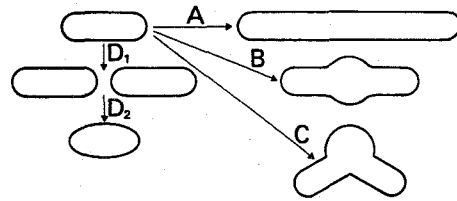
の腸内細菌，緑膿菌に相乗的效果を示さない¹⁶⁾。

生体内実験においても，メシリナムとアンピシリン，アモキシシリン，セファゾリン，カルベニシリンなどとの併用による相乗的抗菌作用が大腸菌，変形菌，肺炎桿菌，その他のグラム陰性桿菌に認められている^{15,19)}。しかし，緑膿菌には認められない。肺炎球菌，表皮ブドウ球菌に対しても相乗効果は認められない。

メシリナムと他のペニシリン，セファロスポリンの抗菌作用の差異

形態学的差異 (Fig. 2): 大腸菌を例にとると，ペニシリン，セファロスポリンは低濃度においては，大腸菌の細胞分裂を阻止するが，成長は継続し，長いフィラメント形成を示す (Fig. 2A)。これよりも稍々高濃度の薬剤存在下においてはフィラメント中央にふくらみを生ずる (Fig. 2B)。さらに薬剤が高濃度になると細

Fig 2. ペニシリンあるいはセファロスポリンとメシリナムの大腸菌への抗菌作用の形態的差異

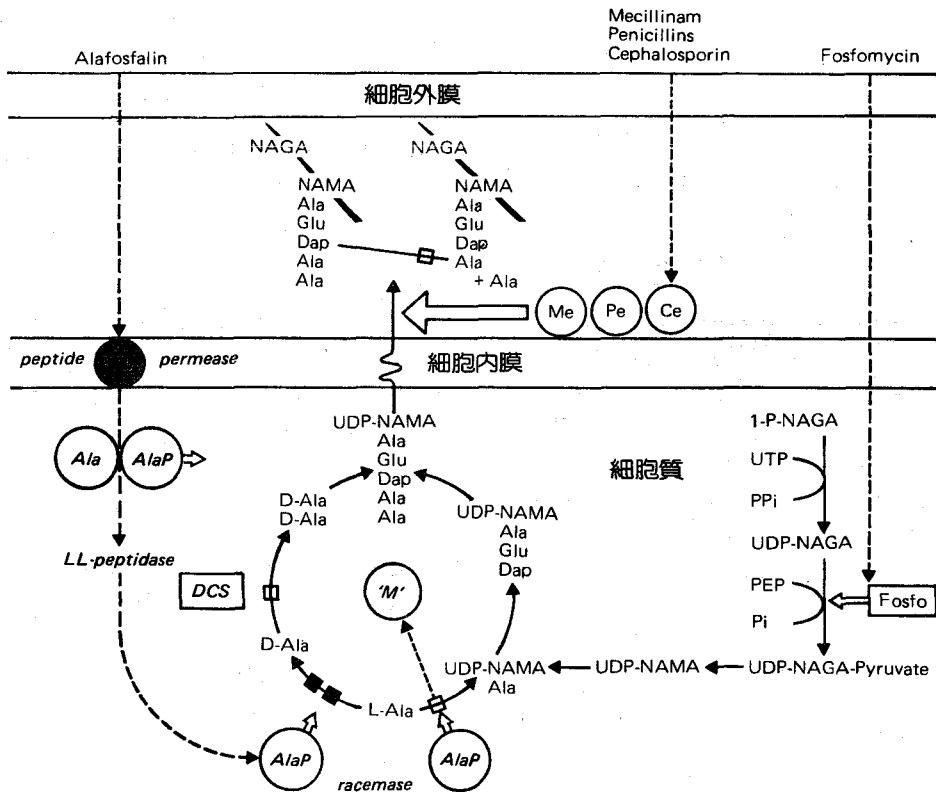


- A: 細胞分裂阻止とフィラメント化
- B: ふくらみ形成
- C: 細胞の融解
- D: 浸透圧抵抗性の卵円形細胞の形成

胞の成長が停止し，細胞が融解し，細胞の内容物が細胞外に出て spheroplast となる (Fig. 2C)^{20,21)}。

メシリナムは大腸菌において，このような作用を示さない。メシリナムは MIC より高い濃度で，37°，45°C においては少なくとも45分間は細胞分裂を停止

Fig 3. 大腸菌に対するメシリナム、ペニシリン(各種)、セファロスポリン、フォスホマイシン、アラフォスファリンの抗菌作用機序



AlaAlaP, alafosfalin; Pe, penicillin; Me, mecillinam; Ce, cephalosporin; Fosfo, fosfomycin; DCS, D-cycloserine; UDP-NAMA, uridine diphospho-*N*-acetylmuramic acid; NAGA, *N*-acetylglucosamine; M, metabolite of Ala(P).

しない²⁰⁻²³⁾。この後、細胞分裂は遅延し、遂に停止する。そして細胞は浸透圧抵抗性の卵円形の形態をとるようになる (Fig. 2D)^{6,20-25)}。そして、数時間後メシリナムの存在下においてこの卵円形細胞は融解し、死滅する¹²⁾。

このメシリナムと他のペニシリン、セファロスポリンの作用の形態学的差異は、これらの薬剤の作用機序の差を暗示する。

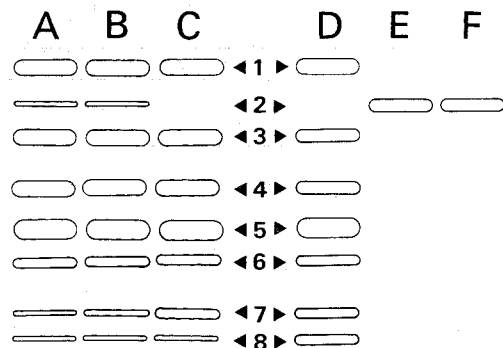
生化学的差異：一般的に β -ラクタム抗生剤（ペニシリン、セファロスポリン）は細菌細胞壁のペプチドグリカン (peptidoglycan) 代謝に関与する酵素系の作用を阻止し、細菌の成長を阻止し、遂には細菌を死滅させる (Fig. 3)²⁶⁾。メシリナムも同様ペプチドグリカン代謝に作用し、細菌を死滅させる。しかし、ペニシリン、セファロスポリンに比し、メシリナムはつぎの生化学的作用機序の差がある。

a. 大腸菌の細胞被膜とベンジル・ペニシリンの結合をメシリナムは競合的に阻止しない^{24,25)}。このことは生化学的作用点の相異を暗示する。

b. 大腸菌において、D-alanine carboxypeptidase, transpeptidase および endopeptidase 活性をメシリナムは阻止しない^{24,25)}。

c. 細胞壁には各種の penicillin-sensitive-enzymes (ペニシリン感受性酵素) あるいは penicillin-binding-proteins (PBP, ペニシリン結合蛋白) がある²⁶⁾。メシリナムはほとんど例外なく高度に PBP 2 と結合する (Fig. 4)^{20,21,27,28)}。PBP 2 がメシリナムの作用点である²¹⁾。事実として、メシリナム 抵抗性細菌のあるものの PBP 2 はメシリナムと結合しない²⁰⁾。ペニシリン、セファロスポリンは他の PBP 例えば PBP 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 などにおもに結合し、PBP 2 への結合は少ない^{20,21,28)}。

Fig. 4. 大腸菌細胞壁成分への [14 C]ベンジルペニシリンと [14 C]メシリナムの結合 *ペニシリン結合蛋白



A B C D E F
A B C D: ベンジルペニシリン, E F: メシリナム
(Spratt, B.G., J. Antimicrob. Chemother. 3, Suppl. B, 13-19, 1977より引用)

d. 大腸菌以外の細菌、例えば腸チブス菌、肺炎桿菌、セラチア、緑膿菌などに対してもメシリナムは菌の卵円化を示す²¹⁾。しかし、ペニシリン、セファロスポリンの存在下ではこれらの菌はフィラメント化、融解を示す。

グラム陰性桿菌に対するメシリナムと他のペニシリン、セファロスポリンの相乗作用の解釈

上述のごとく、グラム陰性桿菌に対してメシリナムと他のペニシリン、セファロスポリンの作用機序がこととなる。この作用機序のこととなるペニシリン、セファロスポリンとの併用によって、より強力に細菌細胞壁の合成を阻止し、抗菌作用を示すと考えられている^{21,29)}。

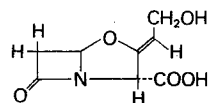
グラム陽性球菌に対して、メシリナムと β -ラクタム抗生物質が相乗作用を示さないのは恐らくグラム陽性球菌に対しては両剤の作用機序がほとんどことならないためと考えられている^{21,29)}。

メシリナム（ピブメシリナム）と他のペニシリン、セファロスポリンの併用の臨床的意義への考察

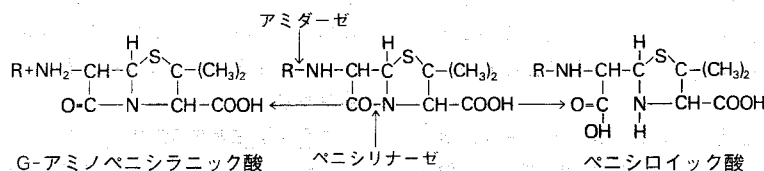
臨床的に難治性慢性気管支炎の化膿性悪化症例へのアモキシシリン（アンピシリン）とピブメシリナムの併用は何れの薬剤を単独に与えるよりもより効果的であったことが報告されている³¹⁾。Pines らは、アンピシリン、アモキシシリン、テトラサイクリン、トリメトプリムスルファメトキサゾールのみの投薬で、効果のなかった慢性気管支炎の化膿性悪化患者にアモキシシリンあるいはアンピシリンとピブメシリナムの併用はこれら薬剤よりもより効果的であったと報告している³¹⁾。この報告はこれら薬剤の重要な臨床的意義を示す。

メシリナムは臨床的には腸吸収をよくするため、pivaloyloxymethyl ester 型のピブメシリナム（メリシン[®]、武田薬品工業）として経口内服によって利用されている。単独ではおもに尿路感染症に用いられている^{11,31-33)}。上述のごとく、非常に難治性の他の薬剤の無効であった慢性気管支炎の悪化にメシリナムとアンピシリンあるいはアモキシシリンの併用が相乗的に著効を示した事実は、尿路感染症は言うに及ばず、他の重症グラム陰性桿菌性（緑膿菌、セラチアなどを

Fig 5. クラブラニック酸の構造



2-(2R, 5R)-3-(β -hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

Fig 6. β -ラクタマーゼによるペニシリンの失活

除く)細菌感染症に対して、メシリナムと他のペニシリン、セファロスポリン剤の併用利用の臨床的価値を示唆する⁶³⁾。

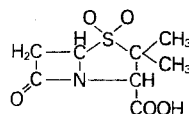
グラム陰性桿菌感染症に対してペニシリンあるいはセファロスポリンとアミノグリコシッドの併用により相乗的効果をうることができるが、アミノグリコシッド剤は毒性のためにその利用を必要な場合のみ限定するのが好ましい。緑膿菌、セラチアを除く他のグラム陰性桿菌感染症にペニシリン、セファロスポリンとメシリナムとの併用はより害の少ない臨床上有用な併用といえよう。

2. クラブラニック酸 (Fig. 5) および CP 45.899 (Fig. 7)

クラブラニック酸は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 より分離された物質である (Fig. 5)^{34,35)}。本剤は β -ラクタム環を有する強力な β -lactamase 阻止剤である³⁶⁾。クラブラニック酸はそれ自体の抗菌作用は強くない³⁷⁾、臨床的には、各種細菌の β -lactamase を阻止して、各種 β -ラクタム抗生物質の抗菌力を増強させるのに利用価値は高いように思われる^{34,36,45)}。

ペニシリンあるいはセファロスポリンは β -ラクタム環を有し、この β -ラクタム環が β -ラクタマーゼによって開裂し、失活する (Fig. 6)。クラブラニック酸はこの β -ラクタマーゼを阻止し、ペニシリン、セファロスポリンの失活を防ぎ、抗菌力を増強させる^{34,36)}。大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、黄色ブドウ球菌などの産生する β -ラクタマーゼを強力に阻止する³⁶⁾。その結果、例えばアンピシリン、アモキシシリン、カルペニシリン (スルベニシリン)、チカルシリン、セファロリジン、セフォキシチンなどの MIC を下げ、抗菌力を一般に増強する^{37~42)}。同様にセラチアに対するカルペニシリン (スルベニシリン) の抗菌力を強める⁴³⁾。しかし、緑膿菌に対しては効果がない^{39,41,42)}。嫌気性のバクテロイデスに対するアンピシリン、アモキシシリンの MIC を下げるが、セファロチン、セフォキシチンの MIC は下げない⁴⁴⁾。クラブラニック酸が緑膿菌に対して無効である理由として、細胞への透過性あるいは β -lactamase のタイプによるものと考えられ

Fig 7. CP45,899の構造



CP-45,899 (Penicillanic acid sulfone)
3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3,2,0)
heptane-2-carboxylic acid, 4,4-dioxide [2S-
(2 α ,5 α)]

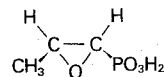
ている³⁹⁾。

CP 45.899 (Fig. 7) は、きわめて類似の性質を有する物質である^{46,47)}。

3. フォスフォマイシン

フォスフォマイシンは *Streptomyces fradiae* (ATCC 21096), *Streptomyces viridochromogenes* (ATCC 21240) および *Streptomyces wedmorensis* (ATCC 21239) より産生される抗菌物質である (Fig. 8)^{48,49)}。in vitro ではグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に幅広く抗菌力を示す^{50~54)}。また緑膿菌にも抗菌力を示すと報告されている^{51,54)}。この抗菌作用は試験管内における実験および経口的に動物、人体に投与した場合、何れにも認められる。細菌の細胞壁合成を障害し、殺菌的に抗菌力を示す (後述)。

Fig 8. フォスフォマイシンの構造



フォスフォマイシンは試験管内において他の抗生物質と併用した場合、相乗的にその抗菌力が増強する場合が多い。また拮抗的に抗菌力が減弱する場合は少ないとされている。多くの菌に対してフォスフォマイシンとペニシリンあるいはセファロスポリンさらにはアミノグリコシッド剤との併用は相乗的抗菌力の増加を示す^{50,55~58)}。フォスフォマイシンはテトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、リンコマイシンなどとの併用において拮抗作用を示さないのみならず、ある場合はこれら薬剤の抗菌力の増強を示す^{50,55~58)}。上記相乗的抗菌効果の増加は黄色ブド

球菌, 変形菌, 肺炎桿菌, エンテロバクター・クロアカ, セラチア, サルモネラなど多くの菌についてみられる^{50, 55-58}。

動物実験においても, 大腸菌感染に対してフォスフォマイシンとテトラサイクリンあるいはクロラムフェニコール併用が有用であり⁵⁰, また緑膿菌感染に対してもフォスフォマイシンとカルベニシリンあるいはゲンタマイシン併用がそれぞれ薬剤の単独投与より効果的であったと報告されている⁵⁰。

生化学的作用機序: フォスフォマイシンは phosphoenolpyruvate より enol pyruvate を UDP-N-acetylglucosamine に移す UDP-N-acetylglucosamine-3-o-enol pyruvyl transferase を阻止し, 細菌細胞の細胞壁合成の初期のステップを阻害し, 細菌を死滅させる (Fig. 3)⁵⁹。

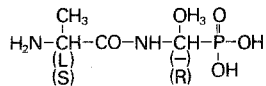
作用機序の異なるペニシリン, セファロスポリンなど各種の抗生物質との併用において, 相乗的に細胞壁合成を障害する。

本剤の臨床利用は将来の究明にまたねばならない。

4. フォスフォノペプチド (Alafosfalin)

現在さらに注目されている薬剤として alafosfalin (phosphono-peptide の一種で以前は alaphosphin とよばれた) がある (Fig. 9)⁶⁰⁻⁶²。

Fig 9. アラフォスファリンの構造



本剤は薬剤自身ある程度の抗菌作用を有する^{60, 62}。

しかし, もっとも興味ある点はペニシリン, セファロスポリンの作用を増強させる点にある。アンピシリン⁶⁰, セファレキシチン, セフォキシチン⁶⁰ さらにはサイクロセリン⁶⁰と併用した場合, 多くの菌に対して *in vitro* および *in vivo* において相乗的に抗菌作用を増強する。

本剤は L-alanine racemase の作用を阻止し, アラニンの N-acetyl muramic 酸に附着するのを阻害する。そして細菌細胞壁の peptido-glycan 合成を障害し, 細菌を死滅させる (Fig. 3)^{60, 61}。

本剤利用の臨床的意義については今後の究明にまたねばならない。

III メシリナム (ピブメシリナム), クラブラニック酸, フォスフォマイシン, フォスフォノペプチド (アラフォス

ファリン) と他の抗生物質との併用による相乗的抗菌効果の臨床的意義

本論文に紹介した4つの異なったタイプの抗菌剤の臨床利用価値についてはさらに究明が必要であり, 将来にまたねばならない。Fig. 3 に示すごとく, 何れもがそれぞれ生化学的作用機序が異なる。ゆえに β-ラクタム抗生物質とこれらの適切な併用 (質的, 量的) により将来, β-ラクタム抗生物質とアミノグリコシッド剤 (例えばゲンタマイシンなど) の併用のごとき副作用をみることなく, より安全, 有用な感染症治療における武器となることが推定しうる⁶³。

上記薬剤のうち, メシリナム (ピブメシリナム: メリシン®, 武田薬品) と他のペニシリンあるいはセファロスポリン剤の併用は現在可能であるが, 他の3剤は未発売であり, 利用しえない。

文 献

- 1) Jawetz, E., and Gunnison, J. B.: Experimental basis of combined antibiotic action. J. Am. Med. Ass., **150**: 693-695, 1952.
- 2) Jawetz, E.: The use of combinations of antimicrobial drugs. Ann. Rev. Pharmacol., **8**: 151-170, 1968.
- 3) 植手鉄男: 抗生物質選択と臨床の実際 (改訂第2版) p. 155-159, 医薬ジャーナル社, 1979.
- 4) Rahal, J. J., Jr.: Antibiotic combinations: the clinical relevance of synergy and antagonism. Medicine, **57**: 179-195, 1978.
- 5) Editorial, Antibiotic antagonism and synergy. Lancet, **2**: 80-82, 1978.
- 6) Lund, F., Tybring, L.: 6β-aminopenicillanic acids — a new group of antibiotics. Nature, New Biology, **236**: 135-137, 1972.
- 7) Greenwood, D. and O'Grady, F.: FL 1060: a new beta-lactam antibiotics with novel properties. J. Clin. Pathol., **26**: 1-6, 1973.
- 8) Tybring, L.: Mecillinam (FL 1060), a 6β-amidinopenicillanic acid derivative: in vitro evaluation. Antimicrob. Ag. Chemother., **8**: 266-270, 1975.
- 9) Neu, H. C.: Mecillinam, a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against gram negative bacteria. Antimicrob. Ag. Chemother., **9**: 793-799, 1976.
- 10) Reeves, D. S.: Antimicrobial activity of mecillinam. J. Antimicrob. Chemother., **3**: Suppl.

B, 5~11, 1977.

- 11) Pivmecillinam 特集, 日本化学療法学会雑誌. Chemotherapy, 25: 1~356, 1977.
- 12) Tybring, L. and Melchior, N. H.: Mecillinam (FL 1060), a 6 β -amidinopenicillanic acid derivative, bactericidal action and synergy in vitro. Antimicrob. Ag. Chemother., 8: 271~276, 1975.
- 13) Baltimore, R. S., Klein, J. O., Wilcox, C. and Finland, M.: Synergy of mecillinam (FL 1060) with penicillins and cephalosporins against *Proteus* and *Klebsiella* with observation on combinations with other antibiotics and other bacterial species. Antimicrob. Ag. Chemother., 9: 701~705, 1976.
- 14) Neu, H. C.: Synergy of Mecillinam, a β -amidinopenicillanic acid derivative, combined with β -lactam antibiotics. Antimicrob. Ag. Chemother., 10: 535~542, 1976.
- 15) Grumberg, E., Cleeland, R., Beskid, G. and DeLorenzo, W. F.: In vivo synergy between 6 β -amidinopenicillanic acid derivatives and other antibiotics. Antimicrob. Ag. Chemother., 9: 589~594, 1976.
- 16) Neu, H. C.: Mecillinam — an amidinopenicillin which acts synergistically with other β -lactam compounds. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 43~52, 1977.
- 17) Kerry, D. W., Hamilton-Miller, J. M. T. and Brumfitt, W.: Laboratory studies on mecillinam activity alone and combined with cephadrine. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 53~58, 1977.
- 18) Wise, R., Ayliffe, G. A. J., Andrews, J. M. and Bedford, K. A.: The activity of mecillinam (FL 1060) in combination with other antibiotics, against *H. influenzae* and *Streptococcus faecalis*. In Chemotherapy Vol. 5 (William, J. D. and Geddes, A. M., Eds), p. 119~198, Plenum Press, New York, 1976.
- 19) Grunberg, E., and Cleeland, R.: In vivo activity of the 6 β -amidinopenicillanic acid derivative mecillinam, chemically linked or combined in varying ratios with 6-aminopenicillanic acid derivatives. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 59~68, 1977.
- 20) Spratt, B. G.: Distinct penicillin-binding proteins involved in the division, elongation and shape of *Escherichia coli*. Proc. Nat. Acad. Sci., 72: 2999~3003, 1975.
- 21) Spratt, B. G.: The mechanism of action of mecillinam. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 13~19, 1977.
- 22) Melchior, N. H., Blom, J., Tybring, L. and Birch-Anderson, A.: Light and electron microscopy of the early response of *Escherichia coli* to a 6 β -amidinopenicillanic acid (FL 1060). Acta Pathol. et Microbiol. Scand., Sect. B, 81: 393~407, 1973.
- 23) James, R., Haga, J. Y. and Pardee, A. B.: Inhibition of an early event in the cell division cycle of *Escherichia coli* by FL 1060, an amidinopenicillanic acid. J. Bact., 122: 1283~1292, 1975.
- 24) Park, J. T. and Burman, J.: FL 1060: a new penicillin with unique mode of action. Biochem. Biophys. Res. Comm., 51: 863~868, 1973.
- 25) Matsushashi, M., Kamiyiro, T., Blumberg, P. M., Linnett, P., Willoughby, E. and Strominger, J. L.: Study of the mechanism of action and development of resistance to a new amidinopenicillin. J. Bacteriol., 110: 578~587, 1974.
- 26) Blumberg, P. M. and Strominger, J. L.: Interaction of penicillin with the bacterial cell: penicillin binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. Bacteriol. Rev., 38: 291~335, 1974.
- 27) Spratt, B. G.: A comparison of the binding properties of two 6 β -amidinopenicillanic acid derivatives which differ in their physiological effect on *Escherichia coli*. Antimicrob. Ag. Chemother., 11: 161~166, 1977.
- 28) Spratt, B. G. and Pardee, A. B.: Penicillin-binding proteins and cell shape in *E. Coli*. Nature (London), 254: 516~517, 1975.
- 29) Godtfredsen, W. O.: An introduction to mecillinam. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 1~4, 1977.
- 30) Pines, A., Nandi, A. R., Raafat, H. and Rahman, M.: Pivmecillinam and amoxycillin as combined treatment in purulent exacerbation of chronic

- bronchitis. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 141~148, 1977.
- 31) Wise, R., Pippard, M. and Reeves, D. S.: A laboratory and clinical investigation of mecillinam and its ester pivmecillinam in the treatment of urinary infections. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 113~120, 1970.
- 32) Bresky, B.: Controlled randomized study comparing amoxycillin and pivmecillinam in adult out-patients presenting with symptoms of acute urinary tract infection. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 121~128, 1977.
- 33) Guttman, D.: A comparison of pivmecillinam and cotrimoxazole in the treatment of simple cystitis in general practice. J. Antimicrob. Chemother., 3: Suppl. B, 137~140, 1977.
- 34) Brown, A. G., Butterworth, D., Cole, M., Hanscomb, G., Hood, J. D., Reading, C. and Rolinson, G. N.: Naturally occurring β -lactamase inhibitor with antibacterial activity. J. Antibiot., 29: 668~669, 1976.
- 35) Howarth, T. T., Brown, A. G. and King, T. J.: Clavulanic acid, a novel β -lactam isolated from *Streptomyces clavuligerus*. J. Chem. Soc. Chem. Comm., p. 266~267, 1976.
- 36) Reading, C. and Cole, M.: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Ag. Chemother., 11: 852~857, 1977.
- 37) Neu, H. C. and Fu, K. P.: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamase. Antimicrob. Ag. Chemother., 14: 650~655, 1978.
- 38) Wise, R.: Clavulanic acid and susceptibility of *B. fragilis* to penicillin. Lancet, 2: 145, 1977.
- 39) Wise, R.: Andrews, J. M., and Redford, K. A., In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. Antimicrob. Ag. Chemother., 13: 389~393, 1978.
- 40) Jackson, R. T., Harris, L. F. and Alford, R. H.: Sodium clavulanate potentiation of cephalosporin activity against clinical isolates of cephalothin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Ag. Chemother., 14: 118~125, 1978.
- 41) Paisley, J. W. and Washington, J. A., II. Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant gram negative bacilli. Antimicrob. Ag. Chemother., 14: 224~227, 1978.
- 42) Adriaens, L. D., Anne, J. and Eyssen, H.: Effect of clavulanic acid on the minimum inhibitory concentration of benzyl penicillin, ampicillin, carbenicillin or cephalothin against clinical isolates resistant to beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Ag. Chemother., 15: 315~317, 1979.
- 43) Sirisanthana, T. and Lerner, S. A.: Effect of clavulanic acid on the in vitro synergism between carbenicillin and gentamicin against *Serratia marcescens*. Antimicrob. Ag. Chemother., 15: 620~632, 1979.
- 44) Wust, J. and Wilkins, J. D.: Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotic. Antimicrob. Ag. Chemother., 13: 130~133, 1978.
- 45) Goldstein, F. W., Kitzis, M. D. and Ascar, J. F.: Effect of clavulanic acid and amoxycillin formulation against β -lactamase producing gram-negative bacteria in urinary tract infection. J. Antimicrob. Chemother., 5: 705~709, 1979.
- 46) Fu, K. F. and Neu, H. C.: Comparative inhibition of B-lactamases by novel β -lactam compounds. Antimicrob. Ag. Chemother., 15: 171~176, 1979.
- 47) English, A. R.: Retsema, J. A., Girard, A. E., Lynch, J. E. and Barth, W. E., CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacterial characterization Antimicrob. Ag. Chemother., 14: 414~419, 1978.
- 48) Hendlin, D., Stapley, E. D., Jackson, M., Wallick, H., Miller, A. K., Wolf, F. J., Miller, T. W., Chaiet, L., Kahan, F. M., Flotz, E. L., Woodruff, H. B., Mata, J. M., Hernandez, S. and Mochales, S.: Phosphomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. Science, 166: 122~123, 1967.
- 49) Christensen, B. G., Leanza, W. J., Beattie, T. R., Patchett, A. A., Arison, B. H., Ormond, R. E., Kuehl, F. A., Albers-Schonberg, G. and Jardetzky, O.: Phosphomycin: structure and synthesis. Science, 166: 123~125, 1969.

- 50) Woodruff, H., Mata, J. M., Hernandez, S., Mochales, S., Rodriguez, A., Stapley, E. O., Wallick, H., Miller, A. K. and Hendlin, D.: Fosfomycin: Laboratory studies. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 1~22, 1977.
- 51) Mata, J. M., Rodriguez, A. and Gallego, A.: Fosfomycin: in vitro activity. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 23~24, 1977.
- 52) Garcia, J. A., Prieto, J., Saenz, M. C. and Sanchez, J. E. G.: Sensitivity of Bacteroidaceae to fosfomycin. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 45~50, 1977.
- 53) Altes, A. G. and Noriega, R.: In vitro sensitivity of anaerobic bacteria to fosfomycin. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 51~57, 1977.
- 54) Goto, S.: Fosfomycin, antimicrobial activity in vitro and in vivo. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 63~74, 1977.
- 55) Borowski, J. and Linda, H.: Combined action of fosfomycin with β -lactam and aminoglycoside antibiotics. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 82~85, 1977.
- 56) Daza, R., Moreno-Lopez, M. and Damaso, D.: Interaction of fosfomycin with other antibiotics. *Chemotherapy*, **23**: Suppl. 1, 86~92, 1977.
- 57) Perea, E. J., Torres, M. A. and Borobio, M. V.: Synergism of fosfomycin-ampicillin and fosfomycin-chloramphenicol against *Salmonella* and *Shigella*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **13**: 705~709, 1978.
- 58) Olay, T., Rodriguez, A., Oliver, L. E., Vicente, M. V. and Quecedo, M. C. R.: Interaction of fosfomycin with other antimicrobial agents: in vitro and in vivo studies. *J. Antimicrob. Chemother.*, **4**: 569~576, 1978.
- 59) Kahan, F. M., Kahan, J. S., Cassidy, P. J. and Kropp, H.: The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **235**: 364~385, 1974.
- 60) Allen, J. G., Atherton, F. R., Hall, M. J., Hassall, C. H., Holmes, S. W., Nisbet, L. J. and Rigrose, R. S.: Phosphono-peptides, a new class of synthetic antibacterial agents. *Nature*, **272**: 56~58, 1978.
- 61) Atherton, F. R., Hall, M. J., Hassall, C. H., Lambert, R. W., Lloyed, W. J. and Ringrose, P. S.: Phosphono-peptides as antibacterial agents: mechanism of action of alaphosphin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **15**: 696~705, 1979.
- 62) Maruyama, H. B., Arisawa, M. and Sawada, T.: Alafosfalin, a new inhibitor of cell wall biosynthesis: in vitro activity against urinary isolates in Japan and potentiation with β -lactam. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **16**: 444~451, 1979.
- 63) Wise, R.: Leading article: Antimicrobial potentiating agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, **5**: 121~122, 1979.