

## 抗菌薬併用に関する実験的研究

### —実験的緑膿菌感染における併用効果と投与方法—

小川正俊・宮崎修一・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和60年10月11日受付)

*Pseudomonas aeruginosa* E7 に対する各種抗菌薬の併用効果を *in vitro*, *in vivo* について検討した。

*in vitro* では checker board 法にて、2剤の配合比で併用効果が認められた抗菌薬は、SBPC・GM, CBPC・GM, SBPC・DOXY, PIPC・OFLX, CPZ・OFLX, CFS・OFLX, MINO・OFLX であった。 $\beta$ -lactam 剤相互の併用と GM・OFLX では相乗効果はみられなかった。

*in vivo* の治療実験において、2剤の同時投与で *in vitro* 同様に併用効果が認められた抗菌剤は PIPC・OFLX, CFS・OFLX のみであった。

同時投与における *in vitro* および *in vivo* の成績で併用効果の認められなかった CBPC と CFS の2剤については CBPC を先行投与し、4～5時間後に CBPC を投与することにより著明な併用効果が認められた。

以上の実験により、2剤の併用効果には、投与方法の影響が大きいことが示唆された。

多くの優れた抗菌剤が開発された現在においても各種の基礎疾患を有するいわゆる compromised host の重症感染症、特に緑膿菌感染症の治療では、抗菌剤療法は重要な課題であり、抗菌剤相互の併用についても治療効果が検討されている<sup>1-17)</sup>。

抗菌剤の併用についてはこれまでも多くの報告があるが、相乗効果の報告に比べて薬剤間の拮抗に関する成績は少ない<sup>18)</sup>。臨床における抗菌剤投与がよりの確な効果を得るためには、この種の基礎的検討はまだ不十分といわねばならない。著者らは併用療法を行なう対象として、現在最も難治性とされる緑膿菌感染について、各種抗菌剤の併用効果を実験感染により検討した。

*in vitro* における併用効果は checker board 法を用い、fractional inhibitory concentration index で評価した。

*in vivo* における併用効果はマウス実験感染モデルに薬剤を皮下または経口によりそれぞれ投与し、治療効果から fractional effective dose index および total ED<sub>50</sub> により評価した。

### I. 実験材料および実験方法

#### 1. 試験菌株

*Pseudomonas aeruginosa* E7

#### 2. 使用薬剤

Carbenicillin (CBPC, 802  $\mu$ g/mg, 台糖ファイザー)  
Sulbenicillin (SBPC, 873.5  $\mu$ g/mg, 武田薬品)  
Piperacillin (PIPC, 915  $\mu$ g/mg, 富山化学)  
Cefsulodin (CFS, 933  $\mu$ g/mg, 武田薬品)  
Cefoperazone (CPZ, 918  $\mu$ g/mg, 富山化学)  
Ceftazidime (CAZ, 845  $\mu$ g/mg, 新日本実業)  
Gentamicin (GM, 567  $\mu$ g/mg, 日本エセックス)  
Doxycycline (DOXY, 860  $\mu$ g/mg, 台糖ファイザー)  
Minocycline (MINO, 864  $\mu$ g/mg, 日本レダリー)  
Ofloxacin (OFLX, 1,000  $\mu$ g/mg, 第一製薬)  
Fosfomycin (FOM, 710  $\mu$ g/mg, 明治製菓)

#### 3. 薬剤感受性測定法

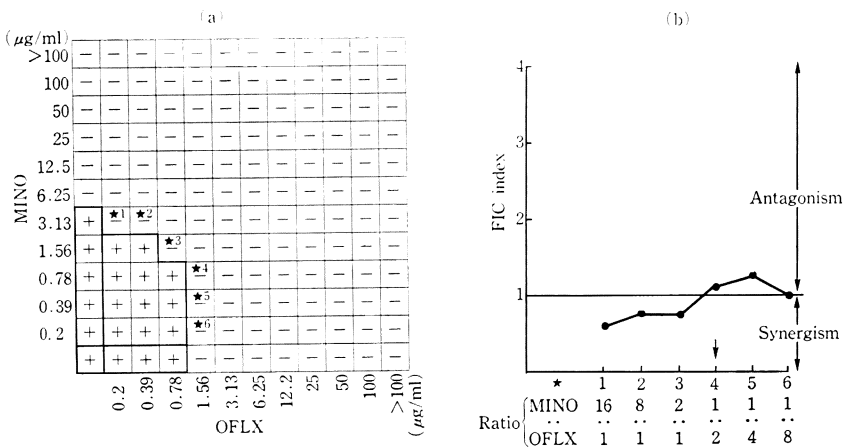
MIC 培地として Müeller Hinton broth (Difco) を用い、接種菌量 10<sup>5</sup> cells/ml による broth dilution 法<sup>19)</sup> により測定した。

併用効果は checker board 法<sup>20)</sup> により fractional inhibitory concentration (FIC) index として示した。FIC index は A 剤単独時の MIC 分の併用時の A 剤の MIC プラス B 剤単独時の MIC 分の併用時の B 剤の MIC により算出した。

#### 4. マウス実験感染における治療効果

マウスは ICR 系, 雄, 体重 19 $\pm$ 1 g, 1 群 6 匹を用いた。*P. aeruginosa* E7 を斜面培養し, 18 時間後に生理食塩液に浮遊させ, その 0.5 ml を腹腔内に接種し, 1

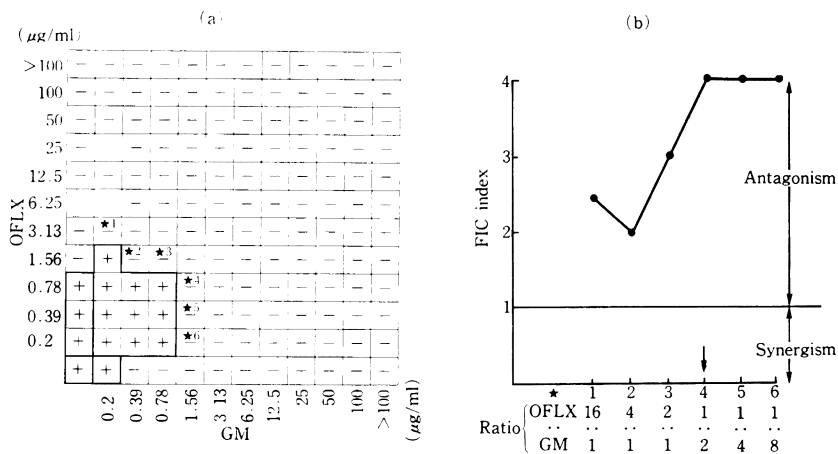
Fig. 1 *In vitro* combination effect of MINO and OFLX on *P. aeruginosa* E7



$$\text{FIC index} = \frac{\text{MIC of drug A in combination} + \text{MIC of drug B in combination}}{\text{MIC of drug A alone} + \text{MIC of drug B alone}}$$

FIC index (Fractional inhibitory concentration index) : checker board method  
 Inoculum size : 10<sup>5</sup> cells/ml  
 Medium : MH broth  
 + : Growth of *P.aeruginosa* E7  
 - : Non growth of *P.aeruginosa* E7

Fig. 2 *In vitro* combination effect of OFLX and GM on *P. aeruginosa* E7



$$\text{FIC index} = \frac{\text{MIC of drug A in combination} + \text{MIC of drug B in combination}}{\text{MIC of drug A alone} + \text{MIC of drug B alone}}$$

FIC index (Fractional inhibitory concentration index) : checker board method  
 Inoculum size : 10<sup>5</sup> cells/ml  
 Medium : MH broth  
 + : Growth of *P.aeruginosa* E7  
 - : Non growth of *P.aeruginosa* E7

Table 1 Comparative FIC index in antibiotic combinations against *P. aeruginosa* E7

|                          | FIC index   |   |   |  |   |
|--------------------------|---|---|---|--|---|
|                          | ≤0.5~<1.0   | 1.0   | <1.0~<1.5   | ≤1.5~<2.0  | ≤2.0  |
| Injection :<br>injection | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">SBPC : GM</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CBPC : GM</div>   | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">FOM : GM</div> CBPC : CPZ<br>SBPC : CPZ<br>SBPC : FOM<br>CPZ : GM   | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">PIPC : GM</div> PIPC : CPZ  | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CBPC : FOM</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CFS : GM</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CFS : FOM</div> CBPC : CAZ<br>SBPC : CFS<br>CAZ : GM<br>CPZ : FOM<br>CAZ : FOM | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">PIPC : CFS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CBPC : PIPC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CBPC : CFS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">PIPC : FOM</div> CBPC : SBPC<br>SBPC : PIPC<br>SBPC : CAZ<br>PIPC : CAZ<br>CPZ : CAZ<br>CFS : CAZ |
| Injection : oral         | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">SBPC : DOXY</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">PIPC : OFLX</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CPZ : OFLX</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CFS : OFLX</div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CBPC : OFLX</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">FOM : DOXY</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">FOM : OFLX</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CBPC : DOXY</div> CBPC : MINO<br>SBPC : MINO<br>SBPC : OFLX<br>FOM : MINO | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">PIPC : DOXY</div> CPZ : DOXY<br>CPZ : MINO<br>GM : MINO<br>PIPC : MINO                  | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CFS : DOXY</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">GM : DOXY</div> CAZ : DOXY<br>CAZ : MINO<br>CAZ : OFLX<br>CFS : MINO  | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">GM : OFLX</div>   |
| Oral : oral              | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">MINO : OFLX</div>   |   | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">DOXY : OFLX</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">DOXY : MINO</div> |  |   |

: This combination was used in the *in vivo*

Table 2 *In vivo* combination effect of various antibiotics on experimental infection in mice with *P. aeruginosa* E7

|                          | FED index                |  |                                    |           |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|--|------------------------------------|-----------|--------------------------|---|
|                          | <0.5                     | ≤0.5~<1.0  | 1.0                                | <1.0~<1.5 | ≤1.5~<2.0                | ≤2.0  |
| Injection :<br>injection |                          | CFS : GM   | CFS : FOM<br>PIPC : GM<br>FOM : GM | SBPC : GM | PIPC : FOM<br>CBPC : GM  | CBPC : PIPC<br>CBPC : CFS<br>CBPC : FOM<br>PIPC : CFS   |
| Injection : oral         | CBPC : OFLX<br>GM : DOXY | CFS : OFLX<br>GM : OFLX<br>FOM : OFLX<br>PIPC : OFLX |                                    |           | CPZ : OFLX<br>CFS : DOXY | CBPC : DOXY<br>SBPC : DOXY<br>PIPC : DOXY<br>FOM : DOXY |
| Oral : oral              |                          |  |                                    |           |                          | DOXY : OFLX<br>MINO : OFLX                              |

$$\text{FED index} = \frac{\text{ED}_{50} \text{ of drug A in combination}}{\text{ED}_{50} \text{ of drug A alone}} + \frac{\text{ED}_{50} \text{ of drug B in combination}}{\text{ED}_{50} \text{ of drug B alone}}$$

FED index (Fractional effective dose index)

Challenge dose :  $7 \times 10^6$  CFU/mouse (1.2 MLD)

Challenge strain : *P. aeruginosa* E7, Drug : S.C., 0.2 ml

Mice : ICR, 4 weeks, male,  $19 \pm 1$  g, 6 animals/group

時間後に薬剤を経口あるいは皮下投与した。

マウスの生死により治療効果を判定し、感染後5日目の生残率から Van der Waerden 法により ED<sub>50</sub> を算出した。

併用効果は fractional effective dose (FED) index で表示した。FED index はA剤単独時の ED<sub>50</sub> 分の併用時のA剤の ED<sub>50</sub> プラスB剤単独時の ED<sub>50</sub> 分の併用時のB剤の ED<sub>50</sub> により算出した<sup>21)</sup>。

5. マウス血清中濃度の測定

実験感染に用いた同条件のマウスを使用した。薬剤を皮下あるいは経口投与したのち、経時的にマウス1匹あたり 0.4 ml を採血、1群9匹のマウス血液をプールの血清中濃度を測定した。

Bioassay は Carbenicillin には *Bacillus subtilis* ATCC 6633, Cefsulodin では *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層ディスク法にて測定した。

II. 実験成績

1. Checker board method による *in vitro* 併用効果

*P. aeruginosa* E7 株を試験菌とし、MINO と

OFLX, OFLX と GM の併用効果を checker board 法により FIC index で表示した成績を Fig.1~2 に示した。

MINO と OFLX との配合比が 16:1~2:1 までは FIC index が1以下であった。しかし OFLX の配合比が 1:2~1:8 と高くなると FIC index は1以下となり併用効果は認められなかった。

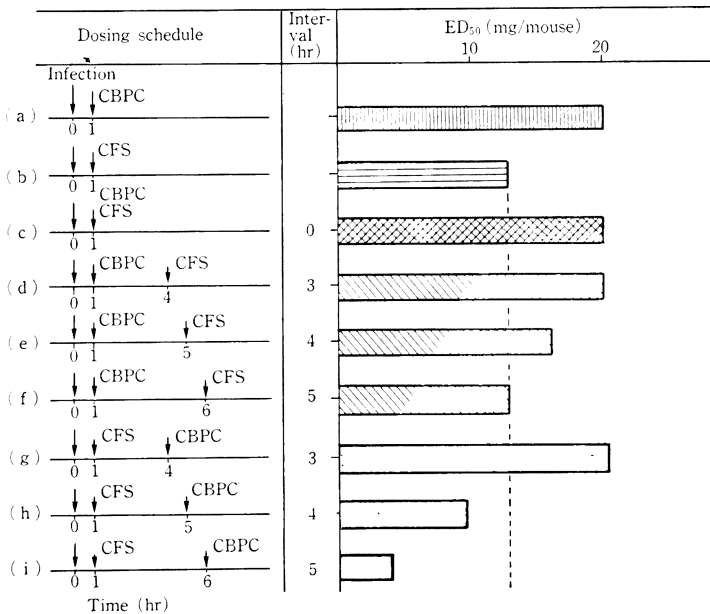
OFLX と GM の併用では、FIC index がどの配合比においても2以上となり、GM の配合比が大きくなるにつれ、FIC index が大きくなり、拮抗作用が著明に認められた。

以上の成績は FIC index が薬剤の配合比によって変動することを示した。

Table 1 は各種抗菌剤を2剤ずつ組み合わせて checker board 法により、配合比は無視して最も FIC index の小さい値を基として *in vitro* 相乗効果の程度を整理し表示した。

FIC index の値が 0.5 から1までの範囲を示す抗菌剤は SBPC-GM, CBPC-GM, SBPC-DOXY, PIPC-OFLX, CPZ-OFLX, CFS-OFLX, MINO-OFLX であ

Fig.3 Time-dependence in protective effect of CBPC-CFS combination on experimental infection in mice with *P. aeruginosa* E7



| Drugs | MIC (μg/ml) |             | FIC index |
|-------|-------------|-------------|-----------|
|       | Single      | Combination |           |
| CBPC  | 50          | 50          | 2.0       |
| CFS   | 1.56        | 1.56        |           |

Challenge dose : 7 × 10<sup>6</sup> CFU/mouse (1.2 MLD)  
 Challenge strain : *P. aeruginosa* E7, Drug : S.C. 0.2 ml  
 (CBPC : CFS = 1 : 1)  
 Mice : ICR, 4 weeks, male, 19 ± 1g 6 animals/group

った。

FIC index が2以上を示した薬剤は PIPC・CFS, CBPC・PIPC, CBPC・CFS, PIPC・FOM, CBPC・SBPC, SBPC・PIPC, SBPC・CAZ, PIPC・CAZ, CPZ・CAZ, CFS・CAZ, GM・OFLX の組み合わせであった。

## 2. 実験感染治療における *in vivo* 併用効果

Table 2 は *in vitro* の実験の中から、併用効果のある抗菌剤と拮抗する抗菌剤を選んで感染治療実験を行なった成績を示した。

CFS と GM の組み合わせは *in vitro* では FIC index が 1.5~2.0 となり併用効果を示さなかったが、*in vivo* 実験では FED index は 0.5~1.0 となり併用効果が認められた。

経口剤と注射剤間では、OFLX が CFS, GM, FOM, PIPC との併用において FED index は 1.0 以下となり効果が認められ、*in vitro* の結果を反映しなかった。

## 3. 併用薬の投与間隔と治療効果

*in vitro* の checker board 法は2剤が同時に存在する条件であり、*in vivo* でも同時投与で行なっているため、生体内でも2剤がほぼ同時に菌に対して作用している。CBPC と CFS の併用が *in vitro*, *in vivo* においても拮抗と評価される成績であったため、この2剤の投与間隔をかえて検討してみた。

Fig. 3 に示したように、CBPC 単独投与時の  $ED_{50}$  は 20 mg/mouse、CFS 単独投与では  $ED_{50}$  は 12.8 mg/

mouse を示した。CBPC・CFS の同時投与 (Fig. 3-c) および CBPC を先に投与し3時間後に CFS を投与した場合 (Fig. 3-d) には、CBPC 単独投与時と等しい  $ED_{50}$  が得られた。CBPC を前投与し、CFS を後に投与する方

Fig. 4 Serum level of CBPC and CFS in mice after a single schedule subcutaneous injection.

Administration : CBPC, CFS 20 mg/mouse, S. C.

Mouse : ICR, 4 w, male,  $19 \pm 1g$ , 9 animals /group

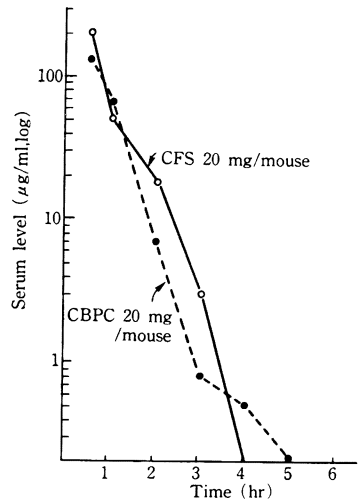


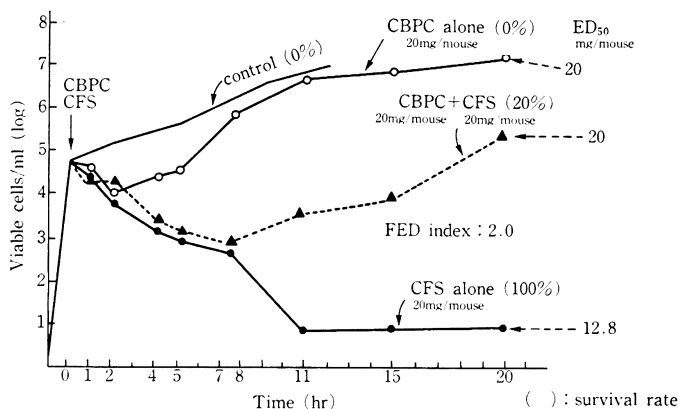
Fig. 5 Effect of CBPC-CFS combination on viable cells counts in the blood and survival rates of mice infected with *P. aeruginosa* E7.

Drugs : CBPC, CFS, CBPC+CFS (1 : 1)

Challenge strain : *P. aeruginosa* E7

Challenge dose :  $7 \times 10^8$  CFU/mouse (1.2 MLD)

Drug dosing : simultaneous injection 4 hr-interval



法 (Fig. 3-d-e-f) では、投与間隔が4時間、5時間と長くなるほど治療効果は増強した。

CFS を前投与し、3時間後に CBPC を投与した場合 (Fig. 3-g),  $ED_{50}$  は CBPC 単独投与時と等値を示した。しかし投与間隔を4時間 (Fig. 3-h), 5時間 (Fig. 3-i) と時差投与を行なうと、 $ED_{50}$  は CFS 単独投与時よりも小さい値となった。

#### 4. マウス血清中濃度

以上の現象に薬剤の体内濃度がどのように関連するかを調べるため 両薬剤のマウス血清中濃度を測定した (Fig. 4)。

CBPC 20 mg/mouse または CFS 20 mg/mouse をそれぞれ皮下投与した。

本実験の投与条件において、CBPC は薬剤投与後5時間まで血清中に存在するが、CFS はやや短く4時間で血清中濃度は測定限界以下となった。

#### 5. マウス血中菌数の推移

以上の両剤の血中濃度が血中菌数にどのように影響するかを調べるため、*P. aeruginosa* E7 株を腹腔内に単独感染させたマウスに CBPC 単独、CFS 単独、CBPC と CFS の同時投与、4時間の間隔をおいた時差投与時のマウス血中菌数を追跡した成績を Fig. 5~7 に示した。

Fig. 5 に示した CBPC 20 mg/mouse 単独投与群は、CBPC のマウス血清中濃度が低下するに従い control (薬剤非投与群) と同程度まで血中の菌数が増加し、マウスは 100% 死亡した。CFS 20 mg/mouse 単独投与群では、薬剤投与後 11 時間には血中菌数が  $1 \times 10$  cells/

ml まで減少し、20 時間後にも再増殖がみられずマウスは全例生残した。

CBPC 20 mg/mouse と CFS 20 mg/mouse の同時投与群では、CFS 単独投与群と同様8時間まで血中菌数の減少が認められたが、その後再増殖し 80% の死亡率となった。

Fig. 6 は CBPC 投与後、4時間目に CFS を投与した場合で、この投与条件では CBPC の単独時より菌数は減少するが、CFS の単独投与群より菌数の減少は軽度で、マウスは 40% 死亡した。

Fig. 7 は CFS を前投与し、CBPC を4時間後に時差投与した群で、薬剤投与5時間目に血中菌数は  $1 \times 10$  cells/ml まで減少し、CFS 単独投与群より血中菌数の減少は迅速で、マウスの生残率は 100% であった。

### III. 考 察

抗緑膿菌作用のある抗菌剤の併用が、緑膿菌感染に対してどのような効果をもたらすかを、基礎的に検討することを目的として実験を行なったが、今回の実験で抗菌剤の併用効果の判定には種々の要因がかかわっていることが明らかになった。

*in vitro* における併用効果には checker board 法により算出された FIC index を指標として比較されることが多い<sup>16,20)</sup>。しかし同一抗菌剤の組み合わせでも配合比の変化によって併用による抗菌作用が変動し、配合比によっては相乗、拮抗の両作用となることも少なくなく、配合比の重要性が確認された。また *in vitro* では投与後2剤が生体内で必ずしも相乗効果を示す配合比を維

Fig. 6 Effect of CBPC-CFS combination on viable cells counts in the blood and survival rates of mice infected with *P. aeruginosa* E7.  
 Drugs : CBPC, CFS, CBPC+CFS (1 : 1)  
 Challenge strain : *P. aeruginosa* E7  
 Challenge dose :  $7 \times 10^6$  CFU/mouse (1.2 MLD)  
 Drug dosing : simultaneous injection 4 hr-interval

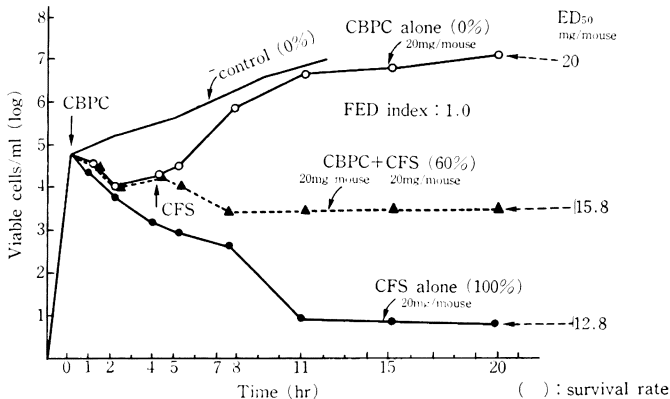


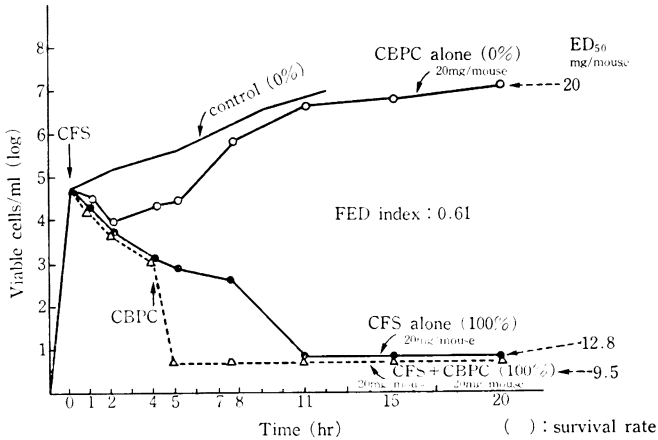
Fig. 7 Effect of CBPC-CFS combination on viable cells counts in the blood and survival rates of mice infected with *P. aeruginosa* E7.

Drugs : CBPC, CFS, CBPC+CFS (1 : 1)

Challenge strain : *P. aeruginosa* E7

Challenge dose :  $7 \times 10^8$  CFU/mouse (1.2 MLD)

Drug dosing : simultaneous injection 4 hr-interval



持するとは限らないので、生体内で2剤が相乗作用を示す濃度が保てるように投与量を調節する必要があると考えられた。

嶋田ら<sup>21)</sup>は LMOX と TOB の併用効果において、併用効果に及ぼす諸因子として投与時期、接種菌量、および併用比について述べているが、本実験法による *in vitro*, *in vivo* 同時投与で明らかに拮抗となった CBPC と CFS の併用では、薬剤の投与条件、特に投与順序、投与間隔により併用効果に相当な変化を与えることが示された。この成績は、*in vitro* の併用効果が常に *in vivo* に反映しないばかりでなく、薬剤の投与方式にも考慮すべき重要な問題が存在することを指摘する現象であり、今後併用効果の詳細を考える上で重要な事実と証明したと考えている。この原因として直接的には、薬剤相互の体内動態の関与があげられるが、さらに両剤が存在しているときに拮抗となることについて、その機作は今後の検討にまたねばならない。

## 文 献

- 1) MANTEN, A. & M. J. WISSE : Antagonism between antibacterial drugs. *Nature* 4803 : 671~672, 1961
- 2) 粟田口重美, 白根千賀子, 真山三賀雄, 永田 弘, 金沢喜代治, 吉田 正, 片桐 謙 : Sulfamethoxazole と trimethoprim の研究基礎的検討 I 試験抗菌作用に関する基礎的検討。 *Chemotherapy* 21 : 137~149, 1973
- 3) 三宅 章, 嵯峨井 均, 斎藤 哲, 安藤拓司, 五島 瑛智子 : Ampicillin と dicloxacillin の協力作用に関する研究 I 試験管内抗菌作用。 *Chemotherapy* 21 : 1235~1240, 1973
- 4) 石川浩明, 鈴木忠清, 星野保夫, 安藤拓司, 五島 瑛智子 : Ampicillin と dicloxacillin の協力作用に関する研究 II 吸収および排泄。 *Chemotherapy* 21 : 1241~1247, 1973
- 5) 横井山繁行, 鳥屋 実, 星野保夫, 安藤拓司, 五島 瑛智子 : Ampicillin と dicloxacillin の協力作用に関する研究 III マウス感染治療実験。 *Chemotherapy* 21 : 1248~1253, 1973
- 6) 諸星俊郎, 溝口順三, 嵯峨井 均, 横井山繁行, 水野公雄, 辻 明良, 五島 瑛智子 : Ampicillin と dicloxacillin の協力作用に関する研究 IV 緑膿菌に対する抗菌作用の基礎的検討。 *Chemotherapy* 26 : 34~39, 1978
- 7) NEU, H. C. : Synergy of mecillinam, a beta-amidinopenicillanic acid derivative, combined with beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10 : 535~542, 1976
- 8) BALTIMORE, R. S. ; J. O. KLEIN, C. WILCOX & M. FINLAND : Synergy of mecillinam (FL 1060) with penicillins and cephalosporins against *Proteus* and *Klebsiella*, with observations on combinations with other antibiotics and against other bacterial species. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 : 701~705, 1976
- 9) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊, 藤井良知 : Mecillinam と Penicillin あるいは Cephalosporin 系薬剤との併用効果について。 *Chemotherapy* 26 : 351~359, 1978
- 10) NEU, H. C. & FU. P. KWUNG : Synergistic acti-

- uity of piperacillin in combination with  $\beta$ -lactamase inhibitors. Antimicrob. Agents & Chemoth. 18: 582~585, 1980
- 11) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗生物質の併用に関する研究(Ⅲ) 臨床分離菌に対する piperacillin と dibekacin の *in vitro* 併用効果に関する実験的考察—肺炎桿菌に対する殺菌効果を含めて—。Chemotherapy 30: 776~780, 1982
  - 12) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾:  $\beta$ -lactamase 産生菌における Clavulanic acid の  $\beta$ -lactamase inhibitor の効果—Clavulanic acid と amoxicillin および ampicillin との併用による抗菌作用の増強—。Chemotherapy 30 (S-2): 20~29, 1982
  - 13) 二橋 進, 辻 明良, 五島瑛智子: *P. aeruginosa* における Astromicin (KW-1070) と CBPC との併用効果の検討。Chemotherapy 31: 29~35, 1983
  - 14) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 宮崎修一, 桑原章吾:  $\beta$ -lactamase inhibitor である Sulbactam と Cefoperazone の併用にによる *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 32 (S-4): 37~50, 1984
  - 15) 宮崎修一, 向山和代, 金子康子, 五島瑛智子: 嫌気性菌に対する metronidazole の *in vitro* 抗菌作用—各種細菌に対する metronidazole の抗菌力と他剤の併用効果—。Chemotherapy 33: 285~292, 1985
  - 16) 出口浩一, 深山成美, 西村由紀子, 西家綾子: Cefotaxime とアミノ配糖体剤との試験管内抗菌協力作用に関する検討。Chemotherapy 33: 120~125, 1985
  - 17) 南 新三郎, 中島博美, 熊野克彦, 渡辺泰雄, 保田 隆, 高井 明, 才川 勇: Piperacillin と  $\beta$ -lactam 剤の *in vivo* 併用効果。Chemotherapy 33: 293~304, 1985
  - 18) 池田文昭, 高乘 仁, 西田 実, 五島瑛智子, 桑原章吾: Cephem 系薬剤間の antagonism とグラム陰性菌における  $\beta$ -lactamase 誘導について。Chemotherapy 31: 304~308, 1983
  - 19) 五島瑛智子, 金子康子: 治療薬剤選定のための抗菌剤感受性テスト。臨床検査 MOOK 8: 259~265, 1981
  - 20) SABATH, L. D.; C. E. MCCALL, N. H. STEIGBIGEL & M. FINLAND: Synergistic penicillin combinations for treatment of human urinary-tract infections. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1966: 149~155, 1967
  - 21) 嶋田甚五郎, 斉藤 篤, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北条敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原正, 三和秀明, 堀 賢司, 松浦真三: 実験的緑膿菌感染に対する Latamoxef と Tobramycin の併用効果。Chemotherapy 31: 1102~1107, 1983

## INFLUENCE OF DOSE SCHEDULE ON EFFICACIES OF ANTIBIOTIC COMBINATIONS IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFECTION IN MICE

MASATOSHI OGAWA, SHUICHI MIYAZAKI and SACHIKO GOTO  
Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

Various antibiotics were investigated on *in vitro* and *in vivo* combination effect using *P. aeruginosa* E7.

The combination effects of drugs were determined by the checker board method *in vitro*. The combination of SBPC: GM, CBPC: GM, SBPC: DOXY, CBPC: DOXY, PIPC: OFLX, CPZ: OFLX and MINO: OFLX showed a synergistic effect *in vitro*. However, the combination of  $\beta$ -lactam:  $\beta$ -lactam and GM: OFLX showed an antagonistic effect *in vitro*. The combination of PIPC: OFLX and CFS: OFLX showed a synergistic effect *in vivo*.

On the other hand, an antagonistic effect was recognized *in vitro* and *in vivo* with the combination of CBPC and CFS. A synergistic effect was obtained when CFS was initially administered to mice infected with *P. aeruginosa* E7, followed by CBPC with 4~5 hours interval.

The results indicate that dosing schedule may influence the combination effect.