

MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* に対する imipenem と arbekacin の併用効果

福地 邦彦・武田 憲三・高木 康・五味 邦英

昭和大学医学部臨床病理学教室*

(平成3年10月30日受付・平成4年3月6日受理)

1991年4月から5月の間に臨床分離されたMethicillin耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 96株および *Pseudomonas aeruginosa* 95株に対するimipenem (IPM) と arbekacin (ABK) の併用効果について検討した。この併用によりMRSA 96株中9株(9.5%)にFIC index 0.5以下の相乗作用, 46株(48.0%)に0.5~1.0の相加作用が認められた。相乗・相加作用はIPMに対する高度耐性株にも認められた。*Pseudomonas aeruginosa* では95株中17株(17.9%)に相乗作用, 63株(66.3%)に相加作用が認められた。このうち、多剤耐性の *Pseudomonas aeruginosa* 12株に対しても3株が相乗作用, 6株に相加作用を示した。現在、単剤でもABKはMRSAに、IPMは *Pseudomonas aeruginosa* に十分な効果はあるが、この2つの菌の混合感染における有用性、投与量の限界の解決、また、耐性菌の誘導を防止する観点からこの2剤の併用は有益と考える。

Key words: MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem, arbekacin, FIC index

近年、種々の重篤な基礎疾患に伴う免疫不全症の患者、いわゆるcompromised hostが増加していることから、opportunistic infectionの併発、さらにはこれら病原菌のうち薬剤に対する耐性菌の出現などが臨床細菌学上の大きな問題となってきている。我々の施設における患者からの臨床分離菌は *Staphylococcus aureus* がもっとも多く、次いで *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* の順となっている。そして、分離される *S. aureus* の70%以上がmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であり、また、*P. aeruginosa* も各種抗菌剤に対する耐性を獲得しつつあり、難治性感染症の原因となっている。

一方、最近では、耐性となりつつある作用機序の異なる数種の抗菌薬の併用療法の有用性の検討が行われ、MRSAについてはimipenem (IPM) とセフェム系薬剤、あるいはアミノグリコシド剤、その他種々の抗菌薬との併用効果が報告されている¹⁾。また、最近arbekacin (ABK) やvancomycin (VCM) がMRSAに有効な薬剤として臨床使用されてきている。しかしながらこれらには投与量の限界もあり、また、耐性菌の誘導をふせぐ目的からも併用療法の検討がなされるべきである。

また、*P. aeruginosa* については現在のところ、IPM耐性菌の出現はそれほど顕著ではないが、最近では、投与量の限界を解決するなどの目的で、IPMとaztreonam

(AZT)あるいはamikacin (AMK) 等との併用が試みられている^{2,3)}。

我々の成績からも、MRSAと *P. aeruginosa* は感染症原因菌の上位を占めており、今後はMRSAと *P. aeruginosa* の混合感染のimmunocompromised hostも増加することが予想される。今回、我々は *in vitro* におけるIPMとABKの併用効果を検討し、両剤併用の有用性を示唆する成績が得られたので報告する。

I. 材料・方法

1. 使用菌株

昭和大学病院臨床検査部細菌検査室に1991年4~5月中に各種検体から分離されたMRSA 96株、*P. aeruginosa* 95株を実験に供した。MRSAは *S. aureus* のうち、oxacillinのMICが4 µg/ml以上の菌とした。

2. 使用薬剤

MRSAに対する単剤感受性はampicillin (ABPC), benzylpenicillin (PCG), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), gentamicin (GM), erythromycin (EM), clindamycin (CLDM), ofloxacin (OFLX), minocycline (MINO) (以上、Baxter Healthcare co. USA), imipenem (IPM, 萬有製薬), arbekacin (ABK, 明治製薬) の12薬剤を、*P.*

* 東京都品川区旗の台1-5-8

aeruginosa に対しては PIPC, carbenicillin (CBPC), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefsulodin (CFS), amikacin (AMK), GM, tobramycin (TOB), aztreonam (AZT), OFLX, MINO (以上, Baxter Healthcare co. USA), および IPM, ABK, の 13 薬剤を用いた。併用効果は IPM と ABK について検討した。

3. 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 測定法

MIC 測定は, AUTOSCAN 4 (Baxter Healthcare

co. USA) および, MIC 2000 (Dynatech laboratories, INC. USA) を使用し, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) に従った, Muller-Hinton broth を用いた微量液体希釈法により行った⁴⁾。判定は 37°C, 18 時間培養後に行った。感性, 中等度感性, 耐性の判定のための breakpoint は NCCLS の勧告に基づいた⁴⁾。

4. IPM と ABK の *in vitro* 併用効果

MRSA, *P. aeruginosa* について, Muller-Hinton broth を用いた Chekerboard titration method にて

Table 1. Sensitivity distribution of MRSA

							Breakpoint		
							S	I	R
Piperacillin	≤ 8	16	32	64	128	≥ 256	≤ 16	32-64	≥ 128
	0	0	0	15	81	0			
Imipenem	≤ 4	8	16	32	64	≥ 128	≤ 4		≥ 8
	21	1	10	33	23	8			
Cefazolin		≤ 2	4	8	16	≥ 32	≤ 8	16	≥ 32
		2			6	88			
Cefmetazole	≤ 0.5	2	4	8	16	≥ 32	≤ 16		≥ 32
	2	0	6	9	17	62			
Cefotiam		≤ 2	4	8	16	≥ 32	≤ 8	16	≥ 32
		2	0	2	4	88			
Benzylpenicillin				4	8	≥ 16	≤ 0.125		≥ 0.25
				0	6	90			
Ampicillin				4	8	≥ 16	≤ 0.12	0.25-2	≥ 4
				0	4	92			
Gentamicin	≤ 0.5	1	2	4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
	25	0	6	1	4	60			
Ofloxacin	≤ 0.5	1	2	4	8	≥ 16	≤ 2	4	≥ 8
	34	0	2	1	24	35			
Minocycline	≤ 0.5	1	2	4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
	39	0	26	20	9	2			
Arbekacin	≤ 0.25	0.5	1	2	4	≥ 8	≤ 4		≥ 8
	1	17	50	25	2	1			
Erythromycin	≤ 0.25	0.5	1	2	4	≥ 8	≤ 0.5	1-4	≥ 8
	1	4			4	87			
Clindamycin	≤ 0.25	0.5	1	2	4	≥ 8	≤ 0.5	1-2	≥ 4
	14	0	0	1	0	81			

upper, MIC ($\mu\text{g/ml}$); bottom, No. of strains.

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

in vitro 併用効果を検討した。37°C, 18時間培養後、各々のMICからFractional Inhibitory Concentration index (FIC index)を下記の計算式にて算定し、評価を行った。

FIC index

$$= \frac{\text{併用時薬剤 A の MIC}}{\text{単独時薬剤 A の MIC}} + \frac{\text{併用時薬剤 B の MIC}}{\text{単独時薬剤 B の MIC}}$$

FIC index ≤ 0.5 を相乗効果, $0.5 < \text{FIC index} \leq 1$ を相加効果, $1 < \text{FIC index} \leq 2$ を無関係, $2 < \text{FIC index}$ を拮抗作用として判定した。

II. 結 果

1. 各種抗菌薬に対する感受性分布

1) MRSA (Table 1)

ペニシリン系薬剤 ABPC, PCG に対しては全株耐性, PIPC には 81 株 (84.3%) が耐性を示した。また, セフェム系薬剤に対する耐性株は CEZ 88 株 (91.7%), CMZ 62 株 (64.6%), CTM 88 株 (91.7%) であり, その他では IPM 74 株 (77.1%), GM 60 株 (62.5%), EM 87 株 (90.6%), CLDM 81 株 (84.4%), OFLX 59 株 (61.5%) が耐性株であつ

Table 2. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*

							Breakpoint		
							S	I	R
Carbenicillin	≤ 8	16	32	64	128	≥ 256	≤ 64		≥ 128
	6	3	46	11	8	21			
Piperacillin	≤ 8	16	32	64	128	≥ 256	≤ 64		≥ 128
	73	9	1	1	6	5			
Cefoperazone	≤ 2	4	8	16	32	≥ 64	≤ 16	32	≥ 64
	12	43	8	11	13	8			
Ceftazidime	≤ 1	2	4	8	16	≥ 32	≤ 8	16	≥ 32
	26	36	11	10	4	8			
Cefsulodin	≤ 1	2	4	8	16	≥ 32	≤ 4	8-16	≥ 32
	21	39	9	14	6	6			
Imipenem	≤ 1	2	4	8	16	32	≤ 4		≥ 8
	65	17	6	1	4	2			
Amikacin	≤ 1	2	4	8	16	≥ 32	≤ 16		≥ 32
	1	2	7	35	27	23			
Aztreonam	≤ 1	2	4	8	16	≥ 32	≤ 8	16	≥ 32
	7	11	44	5	14	14			
Gentamicin	≤ 1	2	4	8	16	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
	3	7	41	18	26				
Tobramycin	≤ 1	2	4	8	16	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
	33	36	7	1	18				
Ofloxacin	≤ 1	2	4	8	16	≥ 16	≤ 2	4	≥ 8
	52	8	12	7	16				
Minocycline	≤ 1	2	4	8	16	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16
	4	12	31	23	25				
Arbekacin	0.5	1	2	4	8	≥ 8	≤ 4		≥ 8
	1	2	35	31	26				

upper, MIC ($\mu\text{g/ml}$); bottom, No. of strains.

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

た。また、MINO および ABK には、ほとんどの株が感性であり、今回臨床分離された MRSA の薬剤耐性獲得はきわめて多岐にわたっていた。

2) *P. aeruginosa* (Table 2)

Table 2 から明らかなように、全般的に耐性菌の比率は少なかった。この中で、5 剤以上耐性の多剤耐性株が 12 株 (12.6%) であり、それらの感受性パターンを Table 3 に示した。ペニシリンとセフェム系薬剤、およびアミノグリコシド剤には殆んどすべての株が高い MIC を示すのに対し、これらと作用点の異なる IPM では 11 株、そして OFLX においては 6 株が感性であった。

2. IPM と ABK の *in vitro* 併用効果の検討

MRSA 96 株と *P. aeruginosa* 95 株を用いて、IPM と ABK の *in vitro* 併用効果を FIC index を算定して検討した。各々の臨床分離株に対する効果を Table 4 および Table 5 に、さらにこれらの併用効果の要約を Table 6 に示した。

1) MRSA: 相乗効果は 9 株 (9.4%)、相加効果は 46 株 (47.9%)、無関係は 41 株 (42.7%) であり、拮抗作用を示したものはなかった (Table 6)。併用に用いた IPM に対する感受性の程度で、MRSA を高度耐性、中等度耐性、感性株に分けて併用効果を比較したところ、相乗、相加効果の出現頻度に差は認められなかった。また、そのほかの今回単剤で用いた抗菌薬に対する耐性の程度と相乗・相加効果の出現頻度にも関連は認められなかった。

2) *P. aeruginosa*: Table 6 に示すように相乗効果

17 株、相加効果 63 株、無関係 15 株であり、拮抗作用を示したものはなかった。そして併用効果と単剤の MIC との関連はアミノグリコシド剤において認められた。すなわち、AMK, GM, TOB の感性菌では、耐性菌に比べて相乗、相加効果を示す菌株が有意に多かった。また、前述の多剤耐性の 12 株のうち 3 株は相乗効果、6 株は相加効果を示した (Table 6)。

III. 考 察

最近の検査室では MRSA および *P. aeruginosa* が新鮮臨床分離菌の上位を占め、今後、compromised host を始めとして多くの症例でこれら両菌種の混合感染が発症すると考えられる。

このため今回、両菌種に対する IPM と ABK の *in vitro* における併用効果について、FIC index を求めて検討した。新鮮分離の MRSA は、MINO と ABK を除くほとんどの抗菌薬に対し耐性を示しており、多剤耐性傾向を現していた。IPM は β -ラクタム系の carbapenem に属し、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌効果を示すが、近年、MRSA の多くが IPM には耐性となりつつある⁵⁾。IPM は他の β -ラクタム剤が主として作用する penicillin binding protein 2 (PBP-2) とは異なり、PBP 4 との親和性が強いいため、PBP 2' の新生が主因となっている MRSA に対しては比較的感性が保たれていた。そのため、IPM に対する耐性化が、MRSA の高度耐性化のマーカとなる可能性がある。すなわち、MRSA の IPM 耐性菌の遷移は 1986 年生方らの報告で約 50%⁶⁾、1987 年小栗らの報告で 59%⁷⁾、新妻らの報告で 37.4%⁸⁾、

Table 3. MICs of multidrug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*

ID	PIPC	CBPC	CAZ	CFS	CPZ	GM	MINO	AMK	TOB	IPM	AZT	OFLX
4	128	≥256	16	8	32	≥16	≥16	≥32	≥16	2	16	4
5	≥256	≥256	≥32	≥32	≥64	≥16	≥16	16	≥16	2	≥32	≥16
6	≥256	≥256	≥32	≥32	≥64	6	≥16	8	2	1	≥32	4
8	128	≥256	≥32	≥32	≥64	≥16	≥16	8	≥16	2	≥32	≥16
35	≥256	≥256	16	16	32	≥16	≥16	≥32	≥16	2	16	2
41	16	≥256	8	8	32	≥16	≥16	≥32	2	16	≥32	≥16
58	128	≥256	8	4	32	≥16	≥16	16	≥16	2	16	4
64	128	≥256	≥32	≥32	≥64	≥16	≥16	16	≥16	2	≥32	≥16
76	128	128	≥32	16	≥64	≥16	4	≥32	≥16	1	16	0.5
77	128	≥256	16	8	32	≥16	≥16	16	≥16	2	16	≥16
88	≥256	≥256	≥32	≥32	≥64	≥16	≥16	16	≥16	2	≥32	≥16
95	≥256	≥256	≥32	≥32	≥64	≥16	2	≥32	≥16	4	≥32	8

PIPC, piperacillin; CBPC, carbenicillin; CAZ, ceftazidime; CPZ, cefoperazone; CFS, cefsulodin; GM, gentamicin; MINO, minocycline; AMK, amikacin; TOB, tobramycin; IPM, imipenem; AZT, aztreonam; OFLX, ofloxacin.

Table 4. FIC index of arbekacin combined with imipenem against MRSA

ID	MIC for IPM		MIC for ABK		FIC index	ID	MIC for IPM		MIC for ABK		FIC index
	alone	combination	alone	combination			alone	combination	alone	combination	
1	16	16	0.5	0.5	2	52	0.25	0.13	1	0.5	1.02
2	32	16	1	0.5	1	53	32	32	1	1	2
3	64	0.25	2	1	0.5	54	16	8	0.5	0.25	1
4	128	128	2	1	1.5	56	1	0.5	0.5	0.25	1
5	32	32	2	1	1.5	57	32	32	0.5	0.5	2
6	32	0.25	2	1	0.51	58	64	32	1	0.5	1
8	128	0.5	4	0.06	0.02	59	64	32	1	0.5	1
9	32	32	1	1	2	60	128	64	1	0.5	1
10	64	32	1	0.5	1	61	128	64	2	1	1
11	32	8	1	0.5	0.75	62	32	16	1	0.5	1
12	128	2	1	0.13	0.15	63	2	0.5	0.5	0.25	0.75
13	16	1	1	0.5	0.56	64	32	32	1	1	2
14	32	32	1	1	2	65	64	32	1	0.5	1
15	16	0.25	2	0.5	0.27	66	0.13	0.13	0.06	0.06	2
16	1	0.13	1	0.25	0.38	67	64	64	0.5	0.5	2
17	4	0.13	2	0.25	0.16	68	0.5	0.13	1	0.5	0.76
19	16	8	1	0.5	1	69	64	32	1	0.5	1
20	32	16	2	1	1	70	32	32	0.5	0.5	2
22	≥256	128	1	0.5	1	71	32	8	1	0.5	0.75
23	128	64	1	0.5	1	72	64	64	2	2	2
24	32	8	1	0.5	0.75	73	64	16	1	0.5	0.75
25	0.13	0.13	0.5	0.5	2	74	0.25	0.13	1	0.5	1.02
26	64	32	2	1	1	75	32	32	1	1	2
27	32	0.13	2	0.5	0.25	76	32	16	1	0.5	1
28	128	64	1	0.5	1	77	0.13	0.13	1	1	2
29	16	0.5	1	0.5	0.53	78	64	8	2	1	0.63
30	32	1	1	0.5	0.53	79	32	32	4	4	2
31	64	64	0.5	0.5	2	80	16	2	1	0.5	0.63
32	32	1	1	0.5	0.53	81	64	64	2	2	2
33	16	1	1	0.5	0.56	82	32	32	1	1	2
34	8	8	0.5	0.5	2	83	0.13	0.13	1	1	2
35	0.13	0.13	2	2	2	84	32	16	1	0.5	1
36	32	2	2	2	1.06	85	64	32	2	1	1
37	64	64	2	2	2	86	2	0.13	2	0.5	0.32
38	64	32	2	1	1	87	0.13	0.13	0.5	0.5	2
39	64	64	2	2	2	88	16	4	1	0.5	0.75
40	32	0.5	1	0.5	0.52	89	64	0.13	2	0.5	0.25
41	16	16	0.5	0.5	2	90	64	32	≥8	4	1
42	1	1	1	1	2	91	64	64	2	2	2
43	2	1	0.5	0.25	1	92	32	16	1	0.5	1
44	64	32	0.5	0.25	1	93	0.5	0.13	2	0.5	0.51
45	0.13	0.13	2	2	2	94	32	32	0.5	0.5	2
46	64	64	1	1	2	95	32	16	1	0.5	1
47	0.5	0.13	1	0.5	0.76	96	32	32	1	1	2
48	32	32	1	1	2	97	1	0.13	1	0.5	0.63
49	32	32	1	1	2	98	0.25	0.25	0.5	0.5	2
50	32	32	0.5	0.5	2	99	32	32	1	1	2
51	32	32	1	1	2	100	64	32	2	1	1

IPM, imipenem; ABK, arbekacin.

Table 5. FIC index of imipenem combined with arbekacin against *Pseudomonas aeruginosa*

ID	MIC for IPM		MIC for ABK		FIC index	ID	MIC for IPM		MIC for ABK		FIC index
	alone	combination	alone	combination			alone	combination	alone	combination	
1	32	32	≧8	≧8	2	49	1	0.5	4	2	1
2	32	32	≧8	≧8	2	50	1	0.25	2	1	0.75
3	1	1	≧8	≧8	2	51	1	1	2	2	2
4	2	1	≧8	4	1	52	1	0.13	≧8	1	0.26
5	2	2	4	4	2	53	1	1	0.5	0.5	2
6	1	0.5	4	2	1	54	1	0.25	2	0.5	0.5
7	1	0.13	≧8	4	0.63	55	1	0.5	2	1	1
8	2	2	4	4	2	56	1	0.5	2	1	1
9	1	0.5	≧8	4	1	57	1	0.5	2	1	1
10	1	0.5	4	2	1	58	2	1	≧8	4	1
11	4	2	2	1	1	59	1	0.5	2	1	1
12	2	0.5	≧8	1	0.38	60	1	0.5	2	1	1
13	1	0.25	4	2	0.75	61	1	0.25	4	2	0.75
14	1	0.5	≧8	4	1	62	1	0.5	≧8	2	0.75
15	1	0.13	4	2	0.63	63	1	0.5	≧8	4	1
16	1	0.5	4	2	1	64	2	1	4	2	1
17	0.5	0.5	2	2	2	65	1	0.5	2	0.5	0.75
18	1	0.13	≧8	4	0.63	66	1	1	2	2	2
19	1	0.5	≧8	4	1	67	1	0.5	2	2	1.5
20	2	1	≧8	4	1	68	0.5	0.25	4	2	1
21	16	8	≧8	4	1	69	8	4	4	2	1
22	2	0.13	2	0.5	0.32	70	1	0.5	2	1	1
23	2	0.13	4	1	0.32	71	0.5	0.5	≧8	≧8	2
24	1	0.5	2	1	1	72	1	0.25	2	0.5	0.5
25	1	0.5	≧8	4	1	73	2	1	≧8	4	1
26	1	0.13	4	1	0.38	74	1	0.5	4	2	1
27	2	0.13	4	1	0.32	75	1	0.5	1	0.5	1
28	1	0.5	4	2	1	76	1	1	≧8	≧8	2
29	1	0.5	4	2	1	77	2	1	4	1	0.75
30	1	0.5	4	2	1	79	1	1	≧8	≧8	2
31	4	0.13	4	1	0.28	80	0.5	0.25	2	1	1
32	1	0.13	4	1	0.38	81	16	8	2	1	1
33	0.5	0.25	4	2	1	82	1	0.5	2	1	1
34	4	0.5	4	2	0.63	83	1	0.5	2	1	1
35	2	0.13	≧8	1	0.19	84	1	0.5	2	1	1
36	16	2	4	1	0.38	85	1	0.5	2	1	1
37	2	0.5	2	0.5	0.5	86	1	0.5	2	1	1
38	2	1	2	0.5	0.75	87	2	1	1	0.5	1
39	1	0.13	2	0.5	0.38	88	2	1	4	2	1
40	1	0.5	2	1	1	89	1	1	≧8	≧8	2
41	16	8	≧8	4	1	90	4	2	4	2	1
42	1	0.5	4	2	1	91	1	0.5	2	1	1
43	1	1	≧8	≧8	2	92	1	0.5	2	1	1
44	1	0.5	2	1	1	93	1	0.5	4	2	1
45	1	0.5	2	1	1	94	1	0.13	≧8	2	0.38
46	1	0.5	2	1	1	95	4	1	4	1	0.5
47	1	0.5	2	1	1	96	1	0.5	4	2	1
48	4	0.5	2	0.5	0.38						

IPM, imipenem; ABK, arbekacin.

Table 6. Summary of combination effect of imipenem and arbekacin

	Synergy	Addition	Indifference	Antagonism
<i>S. aureus</i> total 96 strains	9	46	41	0
<i>P. aeruginosa</i> total 95 strains	17	63	15	0
Multidrug resistant 12 strains	3	6	3	0

1988年神田らの報告で67%⁹⁾、そして今回分離したMRSAでは77%であり、最近のMRSAの高度耐性化とほぼ平行した挙動のように思われる。

MRSAに対する抗菌薬の併用効果については β -ラクタム剤2剤の組合せ、 β -ラクタム剤とアミノグリコシド剤やfosfomycin (FOM)、IPMとアミノグリコシド剤やFOM、VCMとFOMやMINO、等の組合せにより種々試みられてきている^{1,10-14)}。ABKはアミノグリコシド剤の一種で、1990年からMRSAによる肺炎および敗血症を対象として臨床使用され始めた。この薬剤は*S. aureus*の産生する各種アミノグリコシド剤不活化酵素に安定で、GMやAMKの耐性菌に対しても、リボソームにおける蛋白合成阻害により抗菌力を示すことが明らかとなっている¹⁵⁾。今回は95株がABKのMICが4 μ g/ml以下を示し、現在の時点では耐性菌は出現していなかった。IPMとABKの併用により相乗効果、相加効果は96株中55株(57.2%)に認められ、その中には、併用によりABKのMIC値が2段階以上低下する菌株もあり、臓器移行性、副作用、さらに耐性菌誘導の防止においても治療上有益である。

*P. aeruginosa*に対するIPMとABKの併用効果に関しては95株中17株に相乗効果が認められ、63株に相加効果が認められた。さらに併用に用いたIPM単剤の耐性株7例に対しても相乗・相加作用を示したケースは5例(No.21, 36, 41, 69, 81)あった。今回の検討では*P. aeruginosa*の単剤のMIC測定の結果、多剤耐性*P. aeruginosa*の出現が明らかになった。すなわち、全95株の分離菌のうち12株(12.6%)が5剤以上の多剤耐性を示した。そして、これら多剤耐性株に対しても12例中9例に相乗・相加効果が得られていることから、この2剤の併用の有用性がうかがえる。*P. aeruginosa*に対してはすでにIPMとアミノグリコシド剤との相乗効果が報告されているが²⁾、ABKもその一つに加えることが可能で

あろう。さらに今回の検討が、アミノグリコシド剤に感性のものほど高い併用効果が認められることにより、アミノグリコシド剤のMICが⁸⁾、*P. aeruginosa*の治療抵抗性を推測する指標となりうる可能性も示唆され、今後の検討が期待される。

MRSAの多剤に対する耐性獲得には、主にmecA産物のペニシリン結合蛋白であるPBP 2', そしてfemA, Bの遺伝子産物、その他現在まだ不明の遺伝子産物が関与して、これらが使用される抗菌薬に誘導されると考えられている¹⁶⁾。また、*P. aeruginosa*の耐性獲得機序は、アミノグリコシド剤に対しては不活化酵素が伝達性プラスミドによって伝達され、ペニシリン系薬剤に対しては β -ラクタマーゼの伝達およびPBPをコードしている染色体上遺伝子の変異、セフェム系薬剤に対しては染色体上の β -ラクタマーゼの変異、ピリドンカルボン酸剤には染色体上のDNA gyraseの変異が明らかとなっている¹⁷⁾。耐性獲得は個々の菌株によって独立して起きており、そのパターンもさまざまといわれている¹⁸⁾。今回の12株の多剤耐性*P. aeruginosa*も β -ラクタム剤、アミノグリコシド剤に対してはそのほとんどが耐性を獲得しているのに対し、IPM、OFLXに対しては感性のものが半数以上認められた。

このようにMRSAと*P. aeruginosa*では β -ラクタム剤、アミノグリコシド剤それぞれに対する耐性機序は異なっているが、両菌種において併用の増強効果が認められた。この効果増強機序の一つとして、種々の薬剤耐性遺伝子間における相互制御の存在が考えられ、今後の分子生物学的な解明が待たれる。

今回の*in vitro*の検討では、MRSAにはABK、*P. aeruginosa*にはIPMが単剤でも十分な効果を期待できる結果を得た。しかしながら、MRSAと*P. aeruginosa*の混合感染も多く認められており、その際の治療薬として、IPMとABKの併用の有用性が示唆された。

耐性誘導の防止、副作用の防止などの点から、抗菌薬濃度をできるだけ低く抑えることは臨床上重要であり、今後さらに併用療法を考慮することが必要であろう。

謝 辞

本研究に際し、懇切な御助言を賜りました順天堂大学臨床病理学教室猪狩 淳教授、および、研究にご協力下さった臨床検査部細菌室の一同に深謝いたします。

文 献

- 1) 菅野治重: MRSA に対する抗菌剤の併用効果。臨床と微生物 15: 168~173, 1988
- 2) 田中恭子, 田中輝和, 田村真紀子, 入野昭三, 根ヶ山清, 山岡源治: *Pseudomonas aeruginosa* 及び多剤耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する Imipenem と Amikacin の併用効果。化学療法の領域 5: 100~106, 1989
- 3) 片岡陳正, 安野博彦, 荒川創一, 守殿貞夫: 緑膿菌の臨床分離株に対する Aztreonam と Imipenem の併用に関する基礎的検討。化学療法の領域 6: 161~167, 1990
- 4) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically-second edition: NCCLS Document M7-A2 vol.10 (8) 1990
- 5) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年の推移に関する検討。グラム陰性桿菌 その 3。Chemotherapy 38: 1033~1038, 1990
- 6) 生方公子, 山下直子, 松下真理, 紺野昌俊, 増田真理子, 野々口律子: 腸球菌およびメチシリン耐性のブドウ球菌に対する imipenem の抗菌作用。Chemotherapy 34: 219~226, 1986
- 7) 小栗豊子, 佐藤米子: 臨床材料からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の検出状況と薬剤感受性。臨床と微生物 15: 139~145, 1988
- 8) 新妻一直, 塩川宏郷, 小野重明, 黒沢正喜, 金子隆一, 飯塚美伸, 浜田明子, 佐治紘炳, 中井正彦, 青木富美男, 子柴静子, 板橋 久: 臨床分離グラム陽性菌に対しての薬剤感受性について一特に MRSA と *Enterococcus* 属に対しての Imipenem の検討一。化学療法の領域 5: 125~135, 1989
- 9) 神田佳代子, 横田 健: 最近分離した高度メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の 13 薬剤に対する感受性。Chemotherapy 36: 289~293, 1988
- 10) Ccurcol R J, Martin G R: *in vitro* activity of the combination of cetraxone and fosfomycin against *staphylococci*. J. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 276~278, 1987
- 11) 井上松久, 橋本 一, 松井初江, 桜井奈津子, 大久保豊司: MRSA に対する Cefazolin または Ceftizoxime と imipenem との併用効果について。Chemotherapy 37: 869~876, 1989
- 12) 吉川修身, 大島信一, 高江浩也, 大滝雅文, 中村隆二郎: methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する laticloxacin と cefamandole の相乗効果—*in vitro* と臨床効果の検討。化学療法の領域 4: 105~110, 1988
- 13) Alvarez S, Jones M, Berk S L: *in vitro* activity of fosfomycin alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 28: 689~690, 1985
- 14) Carvajal A: *In vitro* activity and synergism of fosfomycin and cefotaxime. J. Antimicrob. Agents Chemother. 16: 677~680, 1985
- 15) 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
- 16) 平松啓一: メチシリン耐性黄色ぶどう球菌 (MRSA) に関するいくつかの問題。第 39 回日本化学療法学会総会講演抄録 p.58, 1992
- 17) 伊豫部志津子: 緑膿菌の耐性化について。第 39 回日本化学療法学会総会講演抄録 p.60, 1992
- 18) 本田一陽: 緑膿菌耐性の現状。日本臨床 46 (特別号): 246~255, 1988

SYNERGISM OF IMPENEM IN COMBINATION WITH ARBEKACIN AGAINST
METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND
PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Kunihiko Fukuchi, Kenzou Takeda, Yasushi Takagi
and Kunihide Gomi

Department of Clinical Pathology, Showa University School of Medicine,
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

The interaction of imipenem (IPM) and arbekacin (ABK) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, 96 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (95 strains) was assessed *in vitro* by the checkerboard technique. Synergistic and additive effects were observed in 9.5% (9 strains) and 48.0% (46 strains) of the MRSA strains, respectively. Enhancement of the effect was observed also in strains highly resistant to IPM. For *P. aeruginosa*, synergistic and additive effects were observed in 17.9% (17 strains) and 66.3% (63 strains), respectively. Synergistic and additive effects were observed in 3 and 6 strains, respectively, of the 12 strains of multidrug-resistant *P. aeruginosa*. No antagonism was found with any of the organisms tested. ABK alone is effective against MRSA, and IPM alone is effective against *P. aeruginosa* today. However, in view of the effectiveness of the treatment of mixed infections with MRSA and *P. aeruginosa*, the limit of the drug dose, and also the prevention of inducing drug-resistant strains, the combination of IPM and ABK may be advantageous.