

呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium と amikacin の併用療法に関する研究

—*In vitro* 相乗効果ならびに臨床的有用性について—

大戸 春美・永井 英明・倉島 篤行・三宅 修司

国立療養所東京病院呼吸器科*

宇塚 良夫

帝京大学医学部市原病院内科

村井 容子・青島 正大

東京都多摩老人医療センター呼吸器科

松岡 緑郎

公立昭和病院呼吸器科

坂本 正寛

仙台赤十字病院第一内科

(平成5年4月1日受付・平成5年6月24日受理)

呼吸器感染症の起炎菌として治療に難渋することの多い *Pseudomonas aeruginosa* とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対し, imipenem (IPM) と amikacin (AMK), gentamicin (GM), ciprofloxacin (CPFX) との併用効果を checker board 法により検討し, さらに呼吸器感染症 36 例に対し, imipenem/cilastatin (IPM/CS) 単独および IPM/CS と AMK との併用療法を行い有効性と安全性の検討を行った。

1) 臨床分離された IPM 耐性 *P. aeruginosa* 12 株に対して, IPM と AMK, GM, CPFX との平均 FIC index はそれぞれ 0.16, 0.17, 0.12 であった。MRSA 12 株に対してはそれぞれ 0.10, 0.13, 0.13 であった。

2) 除外例を除く呼吸器感染症 35 例に対し, IPM/CS 単独療法 (10 例), およびもっとも相乗的な組合せであった IPM/CS+AMK 併用療法 (25 例) を実施した。

3) 感染症の内訳は, IPM/CS 単独例では肺炎 5 例, 慢性気管支炎 5 例など, AMK との併用では, 肺炎 8 例, 慢性気管支炎 5 例, 気管支拡張症 5 例などであった。

4) IPM/CS 単独例の臨床効果は, 著効 5 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で, 有効率は 70%, AMK との併用では, 著効 15 例, 有効 10 例で, 有効率は 100% であった。

5) 細菌学的効果は, IPM/CS 単独例で, 消失 9 株, 減少 1 株, 不変 3 株, 菌交代 5 株で, 消失率は 9/13 (69.2%), AMK 併用例では, 消失 15 株, 減少 3 株, 不変 4 株, 菌交代 2 株で, 消失率は 15/22 (68.2%) であった。

6) 副作用は全例に認められなかった。

併用 1 例で軽度の好酸球増多が一過性に認められた。

以上により, 呼吸器感染症に対して IPM/CS 単独療法で高い有用性を示したが, 特に, *P. aeruginosa* や MRSA による感染症に対しては, AMK との併用療法でさらに優れた有用性が認められた。

Key words: imipenem/cilastatin sodium, amikacin, 抗菌薬併用療法, 相乗効果, 呼吸器感染症

最近における呼吸器感染症の重要な起炎菌は、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (以下、*B. catarrhalis*と略記する), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*の呼吸器5大起炎菌である¹⁾。近年の抗菌薬の開発は目覚ましく、耐性化メカニズムの大半を占める β -ラクタマーゼに対しては、新規骨格を持つ β -ラクタム剤や β -ラクタマーゼ阻害剤の開発によって、これらの呼吸器病原菌の β -ラクタマーゼ産生による耐性菌を制圧することが可能となった²⁾。

しかしながら、 β -ラクタマーゼ以外の耐性メカニズムによる耐性菌に対しては、その治療に難渋しているのが現状である。すなわち、①外膜透過性の低下や② β -ラクタム剤の作用点であるペニシリン結合蛋白 (penicillin-binding proteins; PBPs) の変異による耐性菌である。呼吸器病原菌で前者の代表的な菌種が *P. aeruginosa* であり、後者のそれが *S. aureus* の methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) である。両菌ともに現時点における難治性呼吸器感染症の起炎菌側要因としてもっとも重要視される。

カルバペネム系抗生物質である imipenem (IPM) は、呼吸器感染症の起炎菌で上記の *P. aeruginosa* と MRSA に対して同時に *in vitro* 抗菌力を有し、他の主要呼吸器病原菌に対しても高い *in vitro* 抗菌力を持つため、臨床的に呼吸器感染症に対して有用性の高い β -ラクタム剤である³⁾。IPMの臨床応用には、腎に存在する dehydropeptidase-I (DHP-I) による IPM の加水分解を選択的、可逆的に阻害する cilastatin sodium (CS) を当量配合した注射用製剤 IPM/CS が用いられる。抗菌薬の使用が耐性化を招くこと⁴⁾はよく知られた事実であるが、IPM/CS の場合も例外ではない。*P. aeruginosa*⁵⁾ および MRSA^{6,7)} に対する IPM/CS の抗菌力は最近、耐性化の傾向にあると報告されている。

このような背景の下に、今回我々は、IPM 耐性 *P. aeruginosa* と MRSA に対する *in vitro* の併用効果を IPM を中心に検討すると共に、両菌を始めとする各種細菌による呼吸器感染症に対して IPM/CS の単独投与ならびに *in vitro* でもっとも相乗的な組合わせであった IPM/CS と amikacin (AMK) の併用投与を行って呼吸器感染症における有用性を検討し、新発見が得られたので報告する。

I. 対象および方法

1. *P. aeruginosa* および MRSA に対する MIC 測定および *in vitro* の併用効果

臨床材料より分離された IPM 耐性 (MIC: $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) の *P. aeruginosa* 12 株, methicillin (DMPPC) の MIC が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった MRSA 12 株を用いた。

日本化学療法学会標準法に準じて MIC を測定した。接種菌量は 10^6 CFU/ml, 培地はミューラヒントン寒天 (Difco) を使用し, 37°C 培養で行った。使用薬剤は IPM, AMK, gentamicin (GM), ciprofloxacin (CPFX) である。併用効果はチェッカーボード法により Fractional Inhibitory Concentration index (FIC index) を求めた。なお培養条件などは MIC 測定法に準じた。

2. 臨床的有用性の検討

(1) 対象症例および投与スケジュール

平成元年 (1989 年) 10 月より平成 3 年 (1991 年) 3 月までに著者らの所属する 5 施設に呼吸器感染症として入院した患者 36 例を対象とした。

次に示す①, ②, ③の投与スケジュールに従い, IPM/CS の単独投与, IPM/CS+AMK 併用投与について臨床的有用性を検討した。①IPM/CS 単独で効果が得られたもの (結果的に単独投与となったもの), ②IPM/CS 単独の 7 日間投与で効果不十分と判断された時には 8 日目より AMK を併用 (AMK の追加は 4 日目から可), ③起炎菌および患者の病状から IPM/CS+AMK 併用の必要があり併用で開始したものの。

投与量は, IPM/CS は IPM として 1 回 0.5~1.0 g, 1 日 2 回, AMK は 1 回 100~200 mg, 1 日 2 回とした。IPM/CS 単独投与の場合は 30~60 分かけて点滴静注, 両剤併用投与の場合は, 同時 (混注または別経路) に 30~60 分かけて点滴静注した。

なお, 当初の投与スケジュールに従って投与したものの, 副作用等のため脱落した症例も含むものとした。

(2) 臨床効果判定基準

起炎菌の消長, 自覚症状, 他覚症状, 臨床検査所見などに基づき, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

(3) 細菌学的効果の判定

起炎菌の把握と消長ならびに交代菌 (投与後出現菌) の検索を行うため, 投与前, 投与中, 投与終了後の喀痰を適宜採取し, 可能な限り喀痰塗抹標本のグラム染色を実施するとともに喀痰内細菌叢定量培養法を行った。起炎菌の決定後, その消長にもとづき, 消失, 減少, 不変, 菌交代の 4 段階で判定した。

(4) 副作用および臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査等を実施し, 副作用, 臨床検査値異常の有無を検討した。

(5) 主治医と症例検討委員会の協議

上記の(1)~(4)に関する判断(症例の採否を含む)は、症例検討委員会(委員: 宍戸春美, 宇塚良夫, 永井英明)が主治医と協議した上で、最終的に主治医が行った。

II. 成 績

1. *P. aeruginosa* および MRSA に対する MIC 測定および *in vitro* 併用効果

IPM 耐性 *P. aeruginosa* および MRSA に対する MIC と *in vitro* 併用効果の成績をそれぞれ Tables 1, 2 に示す。代表的な菌株の併用効果の成績をチェックボードで Figs. 1, 2 に示す。

P. aeruginosa に対する IPM, AMK, GM および CPMX の MIC はそれぞれ, 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$, 3.13~200 $\mu\text{g/ml}$, 0.20~25 $\mu\text{g/ml}$ であ

Table 1. Synergistic effects of imipenem (IPM) with amikacin, gentamicin or ciprofloxacin against IPM-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				FIC index		
	IPM	AMK	GM	CPFX	IPM/AMK	IPM/GM	IPM/CPFX
1	12.5	50	12.5	0.78	0.06	0.09	0.09
2	25	12.5	6.25	0.78	0.25	0.25	0.09
3	12.5	50	50	0.39	0.19	0.13	0.10
4	12.5	12.5	50	1.56	0.19	0.09	0.09
5	12.5	6.25	6.25	0.20	0.12	0.25	0.13
6	25	25	200	1.56	0.19	0.25	0.10
7	12.5	6.25	6.25	0.39	0.12	0.09	0.13
8	6.25	3.13	50	0.39	0.18	0.25	0.16
9	12.5	3.13	12.5	0.39	0.19	0.25	0.13
10	12.5	3.13	3.13	0.78	0.09	0.13	0.13
11	25	25	6.25	25	0.16	0.19	0.11
12	12.5	100	50	1.56	0.12	0.09	0.19
				mean	0.16	0.17	0.12

IPM: imipenem, AMK: amikacin, GM: gentamicin, CPFX: ciprofloxacin.

Table 2. Synergistic effects of imipenem with amikacin, gentamicin or ciprofloxacin against MRSA

No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				FIC index		
	IPM	AMK	GM	CPFX	IPM/AMK	IPM/GM	IPM/CPFX
1	25	25	12.5	25	0.09	0.19	0.25
2	100	12.5	50	100	0.09	0.13	0.14
3	200	200	200	12.5	0.09	0.09	0.09
4	25	25	100	100	0.06	0.09	0.09
5	25	25	200	25	0.09	0.19	0.09
6	50	6.25	50	100	0.19	0.16	0.06
7	100	3.13	12.5	6.25	0.10	0.19	0.19
8	50	25	50	0.78	0.09	0.09	0.06
9	50	12.5	50	12.5	0.13	0.09	0.13
10	0.78	100	200	1.56	0.13	0.13	0.13
11	6.25	25	100	12.5	0.06	0.09	0.12
12	50	25	100	200	0.13	0.09	0.25
				mean	0.10	0.13	0.13

IPM: imipenem, AMK: amikacin, GM: gentamicin, CPFX: ciprofloxacin.

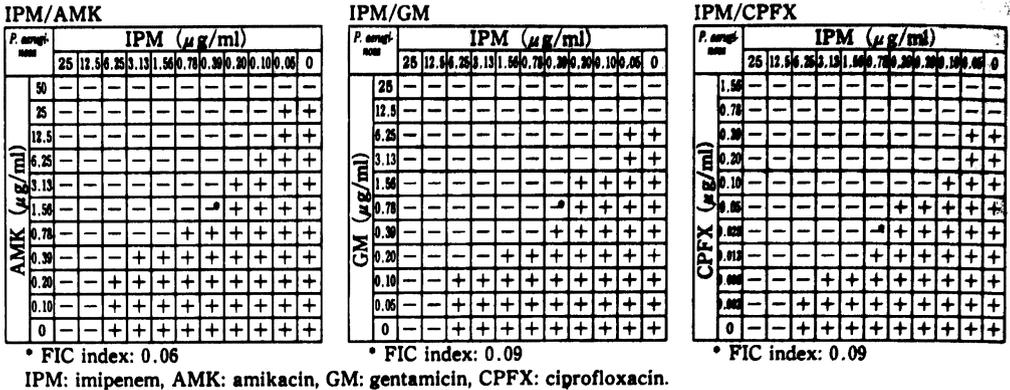


Fig. 1. Synergistic effects of imipenem (IPM) with amikacin, gentamicin, or ciprofloxacin against IPM-resistant *Pseudomonas aeruginosa* No. 1, a sputum isolate.

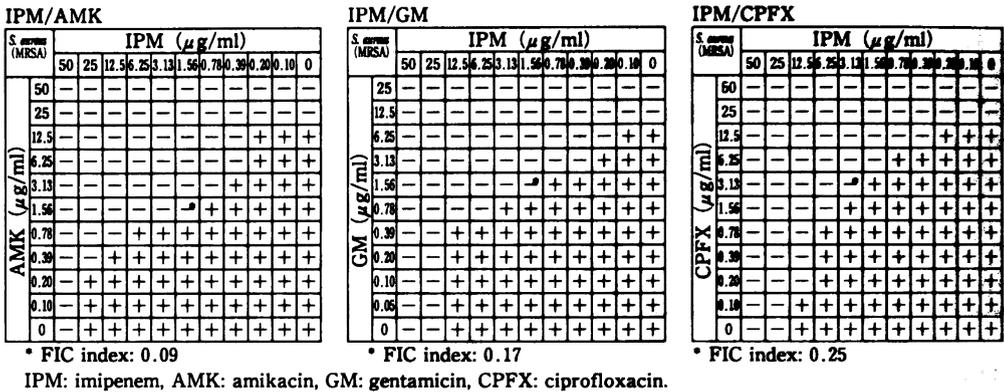


Fig. 2. Synergistic effects of imipenem with amikacin, gentamicin, or ciprofloxacin against MRSA No. 1, a sputum isolate.

った。

また、IPMとAMK、IPMとGM、IPMとCPFXの各組み合わせにおけるFIC indexはそれぞれ、0.06~0.25 (平均0.16)、0.09~0.25 (平均0.17)、0.09~0.19 (平均0.12)であった。

MRSAに対するIPM、AMK、GMおよびCPFXのMICはそれぞれ、0.78~200 μg/ml、3.13~200 μg/ml、12.5~200 μg/ml、0.78~200 μg/mlであった。またIPMとAMK、IPMとGM、IPMとCPFXの各組み合わせにおけるFIC indexはそれぞれ、0.06~0.13 (平均0.10)、0.09~0.19 (平均0.13)、0.06~0.25 (平均0.13)であった。

2. 症例構成

検討対象となった症例の内訳をTable 3に示す。IPM/CS単独投与例が10例、IPM/CSとAMKの併用投与例が25例の計36例であり、全例安全性の評価

対象とした。このうち、ステロイドを同時に併用開始した1例および他の抗生物質を吸入療法にて同時に併用した1例の計2例を除く34例を臨床的有用性の評価対象症例とした。

3. 患者背景

臨床的有用性の評価の対象となった34症例の背景因子と投与方法・投与量をTable 4に示す。IPM/CS単独で先行し、途中AMKを追加した1例は、単独併用それぞれ1例ずつとして振りわけた。感染症の内訳は、単独投与例では、肺炎5例(うち1例は気管支拡張症を基礎疾患とする)、嚥下性肺炎1例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症2例であった。併用投与例では、肺炎8例(うち1例は胸膜炎合併)、嚥下性肺炎2例、膿胸2例、慢性気管支炎5例、び慢性汎細気管支炎3例、気管支拡張症5例であった。

基礎疾患・合併症の内訳は、単独投与例では、10例

Table 3. Patient distribution

Total 36 patients: (evaluable for safety)	IPM/CS alone	10 patients
	IPM/CS plus AMK	25 patients
	IPM/CS alone→IPM/CS plus AMK	1 patient

Exclusion from clinical evaluation:

2 patients used other antibiotics or steroids concomitantly.

Total 34 patients: (evaluable for clinical efficacy)	IPM/CS alone	9 patients
	IPM/CS plus AMK	24 patients
	IPM/CS alone→IPM/CS plus AMK	1 patient

IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, AMK: amikacin.

中7例が基礎疾患・合併症を有し、肺線維症1例、肺結核後遺症1例、パーキンソン症候群3例、陈旧性連合弁膜症1例、多発性脳梗塞1例であった。併用投与例では、25例中17例で基礎疾患・合併症を有し、肺結核後遺症6例、脳梗塞4例、糖尿病2例、皮膚筋炎、肝血管腫、子宮癌術後、肝細胞癌、前立腺肥大症各1例であった。前投与抗菌薬を有する症例は、単独例、併用例各5例で、その内訳は、単独例では ampicillin, piperacillin, cefmetazole, tobramycin, vancomycin であった。併用例では cefmetazole, IPM/CS, cefixime, cefpodoxime proxetil, CFX であった。

4. 臨床効果

臨床効果を Table 5 に示す。

IPM/CS 単独例では著効5例、有効2例、やや有効1例、無効2例で有効率は70.0%であった。

IPM/CS 単独例の無効2例は、気管支拡張症を基礎疾患とする肺炎の1例および嚥下性肺炎の1例であった。肺炎例ではIPM感受性の *P. aeruginosa* はIPM/CS 投与により消失しいったん有効であったがIPMとして1日2gで12日間投与によりMRSAに菌交代し投与終了時には無効と判定された。嚥下性肺炎例ではIPMに対するMICが25 µg/mlを示すMRSA感染症で、IPMとして1日1g投与を5日間行い無効であった。以上のように無効の2例はいずれもMRSAの関与する感染症であった。その他の症例は *P. aeruginosa* をはじめ種々の起炎菌に対し、IPMの優れた感受性を反映し、1日1g (分2) で良好な成績を示した。肺炎2例ではMRSAへの菌交代現象をみた。しかし2例とも喀痰量、その性状、発熱、WBC、CRPのきわめてすみやかな改善を得ており著効と判定した。

IPM/CS と AMK の併用例では、著効15例、有効

10例、有効率は100%であった。*P. aeruginosa* やMRSAへの菌交代はまったく認められなかった。*S. aureus* 検出の3例はすべて消失しており *in vitro* の併用効果を裏付けた成績であった。*P. aeruginosa* による感染例は10例であった。これらのうち細菌学的効果が不変の4例は、気管支拡張症3例、慢性気管支炎1例で、以前から *P. aeruginosa* による感染症をくり返している患者で、症状の悪化により入院したものである。このうち気管支拡張症の3例はいずれもIPM耐性・AMK感受性 *P. aeruginosa* が起炎菌であった。一方、慢性気管支炎の1例はIPM感受性・AMK感受性であった。これらの症例に対する投与量はIPM/CSはIPMとして1日1g、AMKが1日200mg (いずれも分2)、7~13日間の投与で、臨床症状、喀痰量、喀痰性状、WBC、CRPとも改善した。

IPM/CS 単独投与で先行したが効果不十分のためAMKとの併用に至った例は1例のみであった。本症例は慢性気管支炎であり *P. aeruginosa* と *Serratia marcescens* の複数菌による感染であった。IPMとして1日1g (分2) 7日間の単独投与で *S. marcescens* の消失と *P. aeruginosa* の減少を確認し、WBC、CRP、喀痰量も改善傾向であった。膿性痰が引き続き喀出されていたためAMK1日400mg (分2) を上乗せし7日間併用療法を施行したところ、臨床症状、急性炎症反応とも改善し、膿粘性の痰となり、喀痰量も著明に減少した。*P. aeruginosa* もさらに減少した。

5. 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 6 に示す。起炎菌が決定された例は、IPM/CS 単独例で9例 (うち複数菌感染例は3例)、併用例で20例 (うち複数菌感染例は1例) であった。起炎菌の内訳は、単独例では13株 (*S. aureus* 2株, *Staphylococcus epidermidis* 2株, β -he-

Table 4. Backgrounds of evaluable patients

Item		IPM/CS	IPM/CS+AMK	Item		IPM/CS	IPM/CS+AMK
Total No. of evaluable patients*		10	25				
Sex	Male	7	19	IPM		9	24
	Female	3	6	Daily dose		1	1
Age (yrs)	21-30		1	AMK			1
	30-39		1	100 mg x 1			14
	40-49		4	100 mg x 2			10
	50-59	2	3	200 mg x 2			
	60-69	2	10	5-7		2	3
	70-79	4	3	8-14		7	20
80-93	2	3	15-21		1	2	
		Mean: 70 yrs (58-89 yrs)	Mean: 61 yrs (21-93 yrs)	Duration (day)		Mean: 11 days (5-15 days)	Mean: 11 days (7-21 days)
Infection	Pneumonia	5 ¹⁾	8 ²⁾	IPM		2	3
	Aspiration pneumonia	1	2	5-7		7	19
	Empyema		2	8-14		1	3
	Chronic bronchitis	2	5	15-28		Mean: 11.8 g (5-23 g)	Mean: 11.4 g (7-28 g)
	Diffuse panbronchiolitis		3	AMK			
	Bronchiectasis	2	5	1.0-2.0			6
Underlying disease	None	3	8	1.0-2.0			
	Yes	7	17	2.1-2.8			10
Previous antibiotic treatment	None	5	20	2.9-5.6			
	Yes	5	5	Total dose (g)			9
Causative organism	Unknown	1	5				Mean: 2.9 g (1-5.6 g)
	Single	6	19				
	Multiple	3	1				

* one patient (IPM/CS alone→IPM/CS+AMK) in each group.

¹⁾ including one patient with bronchiectasis as underlying disease.

²⁾ including one patient with pleurisy.

IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, AMK: amikacin.

Table 5. Clinical effects classified by diagnosis

Infections	IPM/CS				Efficacy rating* (%)	IPM/CS+AMK				Efficacy rating* (%)
	excellent	good	fair	poor		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	4			1 ¹⁾	4/5 (80.0)	7 ²⁾	1			8/8 (100)
Aspiration pneumonia				1	0/1	2				2/2 (100)
Empyema							2			2/2 (100)
Chronic bronchitis		1	1		1/2	1	4			5/5 (100)
Diffuse panbronchiolitis						3				3/3 (100)
Bronchiectasis	1	1			2/2	2	3			5/5 (100)
Total	5	2	1	2	7/10 (70.0)	15	10			25/25 (100)

¹⁾ including one patient with bronchiectasis as underlying disease.

²⁾ including one patient with pleurisy.

* "excellent" or "good"

IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, AMK: amikacin.

molytic *streptococcus* 1株, *H. influenzae* 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *S. marcescens* 1株, *P. aeruginosa* 5株)であった。うち複数菌感染例の3例は、それぞれβ-hemolytic *streptococcus*+*K. pneumoniae*, MRSA+*H. influenzae*+*P. aeruginosa*, および *S. marcescens*+*P. aeruginosa*であった。一方併用例では22株(*S. aureus* 3株, *S. epidermidis* 2株, *H. influenzae* 3株, *B. catarrhalis* 1株, *Escherichia coli* 1株, *S. marcescens* 1株, *P. aeruginosa* 10株, Anaerobic GNR 1株)であった。うち複数菌感染例の1例は, MRSA+*E. coli*+*P. aeruginosa*であった。

起炎菌の消失は、単独例で13株中9株(69.2%), 併用例で22株中15株(68.2%)で認められた。また単独例で交代菌が5株分離された。その内訳は, *S. aureus*の3株(すべてMRSA)のうち2例が菌交代現象, 1例は*P. aeruginosa*からの菌交代症であった。他の2株は*P. aeruginosa*から*Pseudomonas stutzeri*と*Achromobacter xylosoxidans*の複数菌が菌交代現象と認められた。併用例では*Pseudomonas fluorescens*が1例に, *Pseudomonas sp.*が1例にそれぞれ認められたが, いずれも菌交代現象にとどまった。なお, 単独投与例の起炎菌のうち*S. aureus* 2株はともにIPMに対するMICは25 μg/mlのMRSAであり投与後も不変であった。*P. aeruginosa*は5株中3株消失, 1株減少, 1株不変であった。

併用例の起炎菌のうち*S. aureus*の3株は, すべて消失した。3株中1株がMRSAであった。*P. aeruginosa*は10株認められ, 3株消失, 3株減少, 4株不変であった。併用例の臨床効果は3例著効, 7例

有効であった。交代菌として, *P. fluorescens*, *Pseudomonas sp.*の各1株が出現したが, *S. aureus*および*P. aeruginosa*への菌交代は認められなかった。

6. 副作用および臨床検査値異常

全例に副作用は認められなかった。臨床検査値異常は, 併用例の1例で軽度の好酸球増多が認められた。投与終了日(12日目)の検査で確認されたが数日後自然に正常値まで回復した。

7. 症例呈示

慢性気管支炎: 61歳, 男性 (Fig. 3)

慢性気管支炎のため通院加療中のところ, 息切れ, 喘鳴がひどく, 咳嗽および喀痰量が増加したため入院となった。入院時, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 持続性の咳嗽, 膿性痰を伴い, 0.5 L/minのO₂吸入を施行した。喀痰から1×10⁷/mlのIPM耐性*P. aeruginosa*が検出された。WBC 9,800/mm³, CRP 3.5 mg/dlであった。IPM/CS (IPMとして) 1g (分2) とAMK 400 mg (分2)の併用療法を9日間実施したところ, 6日目までに, 喀痰量, 咳嗽とも減少し, 粘性痰となった。その他の自覚症状・急性炎症反応もすべて消失・正常化した。*P. aeruginosa*は消失した。以上により著効と判定した。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

呼吸器感染症では, 難治性細菌感染症の起炎菌側要因とし重要な点は, 起炎菌として*P. aeruginosa*とMRSAを含む*S. aureus*が第一に挙げられ, 第二にこれらの両菌種を中心とする耐性化と抗菌化学療法による菌交代である。すなわち, 現在の抗菌薬の限界が*P. aeruginosa*とMRSAに顕著に現れている。今回

Table 6. Bacteriological effects

Organisms	IPM/CS					IPM/CS+AMK				
	eradicated	decreased	persisted	superinfected	eradication rating (%)	eradicated	decreased	persisted	superinfected	eradication rating (%)
<i>S. aureus</i>			2	3	0/2	3				3/3 (100)
<i>S. epidermidis</i>	2				2/2	2				2/2 (100)
β -hemolytic streptococcus	1				1/1					
<i>H. influenzae</i>	1				1/1	3				3/3 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	1				1/1					
<i>B. catarrhalis</i>						1				1/1
<i>E. coli</i>						1				1/1
<i>S. marcescens</i>	1				1/1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	1		3/5 (60.0)	3	3	4	1	3/10 (30.0)
<i>P. fluorescens</i>										
<i>P. stutzeri</i>				1					1	
<i>Pseudomonas</i> sp.				1					1	
<i>A. xylosoxidans</i>										
Anaerobic GNR						1				1/1
Total	9	1	3	5	9/13 (69.2)	15	3	4	2	15/22 (68.2)

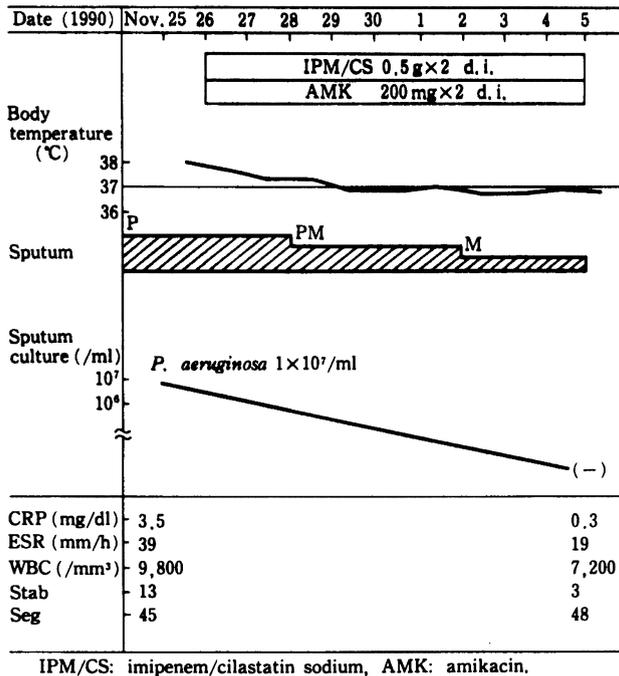


Fig. 3. *Pseudomonas aeruginosa* infection: Chronic Bronchitis (61 y., Male).

の研究は、慢性呼吸器感染症を中心に現時点における難治性呼吸器感染症の抗菌薬治療の限界と併用療法の可能性を探るために行われたものである。β-ラクタム剤は、有効性と安全性が高く、現在もっとも繁用されている抗菌薬である。今回の研究では、β-ラクタム剤として、呼吸器5大起炎菌のすべてに抗菌スペクトラムを有するIPM/CSを選び、現時点における呼吸器感染症に対する広域スペクトラム抗菌薬の単独投与の有用性を確認したが、その一方で、感受性の低下や耐性化^{3,5)}に対処するため、抗菌薬併用療法に関する*in vitro*および臨床における研究を行い、IPM/CSにAMKを併用することにより、*in vitro*抗菌力での相乗効果ならびに優れた臨床的有用性を明らかにした。特に、今回の*in vitro*の成績は、これまでの報告^{8,9)}が主としてIPM感受性菌における成績であったのに対して、IPM耐性菌を選んで併用効果を検討したものであり、今後のIPM耐性菌の増加にも対応できる。

*P. aeruginosa*の外膜に存在する栄養の取り込みに必要なポーリンはC, D, Eが主で¹⁰⁾その中でもポーリンD₂の欠損したものがIPM耐性に関与している。一方piperacillin, cefsulodin, ceftazidimeなどの抗

緑膿菌作用を有するβ-ラクタム剤はポーリンCを介して外膜を通過することが知られており、IPMとは明らかに異なっている。IPMが他のβ-ラクタム剤と交差耐性を示さない根拠とされている¹¹⁻¹³⁾。IPM耐性のポーリン欠損株は、臨床分離株を用い*in vitro*でMICの数倍の濃度で24時間以上培養すると、 10^{-5} ~ 10^{-8} の頻度で選択できることから¹⁴⁾難治性の呼吸器感染症において治療中に出現するのはこの耐性菌が選択された結果であろうと推定される。

アミノ配糖体剤 (AGs) の耐性機構は主としてAGs修飾酵素による耐性であるが、AMKの構造上の特徴からGMとの交差耐性は少ない¹⁵⁻¹⁷⁾。小栗ら⁵⁾の報告によれば、臨床分離株では、AMKとGMの両剤同時耐性もあるが、AMK耐性でGM感受性菌は分離されなかったのに対して、AMK感受性でGM耐性菌は両剤耐性菌の約2倍分離されていた点が注目される。

今回、*in vitro*での併用効果を検討した*P. aeruginosa*は*in vitro*抗菌力と抗菌スペクトラムからみて主としてポーリンD₂欠損株であると推測される。今回の成績は、このような耐性機構を持つIPM耐性菌に対してAMKとの相乗効果が示されたものと理

解される。

一方, *S. aureus* は特に MRSA が問題になっており, その耐性機構は菌のペニシリン結合蛋白 (PBPs) のひとつ PBP-2' に対して各種薬剤の親和性が低いことによる。

しかし, IPM は PBP-2' に親和性が低いにもかかわらず, MRSA の一部に対して抗菌力を示すと報告されており¹⁰⁾, 作用機序にはいまだ不明な点がある。

最近, 住田ら¹⁰⁾ は, 高度 MRSA と中等度 MRSA の比較で PBP-2' の産生量は同じにもかかわらず IPM や同系統の meropenem に対し, MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ や 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す株があると報告している点から, MRSA の β -ラクタム剤に対する耐性機構は PBP-2' 以外にもあるのではないかと考えられている。また, MRSA に対し IPM と cefazolin や cefotiam などの β -ラクタム剤の併用効果が *in vitro* や臨床的にも証明されているが, その作用機序としてブドウ球菌の隔壁の構成蛋白として重要な PBP-4 に対する親和性の強いものと, PBP-1, 2, 3 のどれかに親和性の強い薬剤の組み合わせであろうとの説もあり^{20,21)}, MRSA の耐性機構は単独ではない。

今回の成績で, *in vitro* では IPM と AMK の併用で相乗効果が認められ, かつその程度は IPM と GM の組み合わせより優れていたため, 1 例のみではあるが IPM と AMK の併用投与にて MRSA 呼吸器感染症を治療し, その有用性を確認できた。今後, さらに臨床例を重ね, 検討を加えたい。

S. aureus と *P. aeruginosa* は, ともに耐性株, 特に高度耐性株が選択された場合, 治療上問題となる。

今回の検討では, *S. aureus* 5 株, *P. aeruginosa* 15 株の計 20 株 (57.1%) で両菌が起炎菌であった。またこの両菌を複数菌感染とする例や多種類の菌が呼吸器感染症の起炎菌として認められるため, IPM のような広域スペクトラムを持つ薬剤を基本に考えた場合, 耐性菌の対策を考慮しておくことは重要である。

IPM/CS は本邦で臨床応用されると同時に使用機会が急増してきたが, 今回の成績によると, 現時点では臨床的に十分な有効性が確認された。しかしながら, 耐性化の傾向が認められると共に宿主側の感染症難治化要因の増加を背景に, 難治性呼吸器感染症に対する治療のひとつの選択肢として, 今回, AMK との併用療法の有用性を *in vitro* と臨床例で証明された意義は大きい。さらに, 今後, 人口の高齢化と共に増加が予想される慢性呼吸器感染症における複数菌感染に対する治療として, IPM/CS と AMK との併用療法の有用性を強調したい。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 隆杉正和: 最近の耐性菌。内科 59: 1015~1017, 1987
- 2) 宍戸春美: ペニシリン剤と β -ラクタマーゼ阻害剤の併用療法。化学療法の領域 7 (増刊号): 26~36, 1991
- 3) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究—濃度測定法と慢性気道感染症を中心として—。Chemotherapy 33 (S-4): 712~725, 1985
- 4) 宍戸春美, 永武 毅, 松本慶蔵: 抗菌剤の使用と耐性菌の現状。臨床と薬物治療 6: 983~991, 1987
- 5) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 臨床各科領域における薬剤耐性緑膿菌の最新動向 臨床検査領域。日本臨床 49: 2367~2372, 1991
- 6) 松本慶蔵, 高橋 淳, 宍戸春美, 渡辺貴和雄, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭: 本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌—4 年間の薬剤感受性と coagulase の型別の変化—。Chemotherapy 37: 549~562, 1989
- 7) 宍戸春美, 松本慶蔵, 高橋 淳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 植木信介, 田村厚久, 永井英明, 米田良蔵: 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の現状。化学療法の領域 4: 2293~2302, 1988
- 8) Lerner S A, Dudek E J, Boisvert W E, Berndt K D: Effect of highly potent antipseudomonal β -lactam agents alone and in combination with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Rev. Infect. Dis 6 (Suppl. 3): S 678~S 688, 1984
- 9) Enciso M D, Lindemann M L M, Alte's G: In vitro evaluation of N-formimidoyl thienamycin (MK 0787) combined with amikacin against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 22: 1064~1066, 1982
- 10) Yoshihara E, Nakae T: Identification of porins in the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* that form small diffusion pores. J Biol Chem 264: 6297~6301, 1989
- 11) 石井純子, 佐竹幸子, 中江太治: 緑膿菌 porin 変異株における薬剤透過性。日本細菌学雑誌 44: 471, 1989
- 12) Nilsson L, Nilsson M, Jendle J: Subpopulations of variants resistant to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 22: 643~649, 1988
- 13) Gotoh N, Nishino T: Decreases of the susceptibility to low molecular weight β -lactam antibiotics in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants: role of outer membrane protein D₂ in their diffusion. J Antimicrob Chemother 25: 191~198, 1990
- 14) Buscher K L, Cullmann W, Dick W, Opferkuch W: Imipenem resistance in *Pseudomonas aer-*

- uginosa* resulting from diminished expression of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 703~708, 1987
- 15) 伊藤部志津子: 緑膿菌の薬剤感受性機序と薬剤耐性獲得機序アミノグリコシド剤。日本臨牀 49: 2249~2253, 1991
 - 16) 井上松久, 長曾部紀子, 平田泰良, 大久保豊司: MRSA 多剤耐性機序 β -ラクタム剤以外の多剤耐性獲得機構。日本臨牀 50: 1026~1035, 1992
 - 17) 岡本了一, 大久保豊司: MRSA 多剤耐性の機序 アミノ配糖体耐性 MRSA: 耐性機構の分子遺伝学的研究。日本臨牀 50: 1036~1041, 1992
 - 18) 横田 健, 丸山映子, 新井京子, 加藤尚代: Imipenem (MK-0787) の試験管内抗菌力, β -lactamase 不活化作用, ペニシリン結合蛋白親和性及びマウスの脳と腎ホモジネートに対する安定性。Chemo-therapy 33 (S-4): 43~53, 1985
 - 19) 住田能弘, 中西憲之, 深沢万左友, 大久保豊司, 井上松久, 三橋 進: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のペニシリン結合性蛋白 $2'$ と β -ラクタム剤との結合親和性。第 19 回薬剤耐性菌シンポジウム講演記録: 55~57, 1990
 - 20) 井上松久, 大久保豊司: MRSA と抗菌剤とくに併用療法について。集中治療 2: 1325~1334, 1990
 - 21) Matsuda K, Asahi Y, Sanada M, Nakagawa S, Tanaka N, Inoue M: In-vitro activity of imipenem combined with β -lactam antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 27: 809~815, 1991

In vitro and clinical studies of imipenem/cilastatin sodium in combination
with amikacin for respiratory tract infections

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Atsuyuki Kurashima
and Shyuji Miyake

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1 Takeoka,
Kiyose, Tokyo 204, Japan

Yoshio Uzuka

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University

Yoko Murai and Masahiro Aoshima

Department of Respiratory Diseases, Tokyo Metropolitan Tama Geriatric Hospital

Rokuro Matsuoka

Department of Respiratory Diseases, General Showa Hospital

Masahiro Sakamoto

First Department of Internal Medicine, Sendai Red Cross Hospital

The *in vitro* activity of imipenem (IPM) in combination with amikacin (AMK), gentamicin (GM) or ciprofloxacin (CPFX) against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* (MRSA) was studied. A multicenter clinical trial using imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), with or without AMK for respiratory tract infections was also performed. The following results were obtained.

1) The mean FIC indices of the IPM/AMK combination against 12 strains of clinically isolated IPM-resistant *P. aeruginosa* were 0.16 (range: 0.06–0.25), IPM/GM 0.17 (0.09–0.25), and IPM/CPFX 0.12 (0.09–0.19). The mean FIC indices of the IPM/AMK combination against 12 strains of clinically isolated MRSA were 0.10 (0.06–0.19), IPM/GM 0.13 (0.09–0.19) and IPM/CPFX 0.13 (0.06–0.25). IPM combined with AMK, GM or CPFX showed synergistic effects.

2) Thirty five patients with respiratory tract infections were treated with IPM/CS alone and/or IPM/CS plus AMK. IPM/CS alone was administered to 10 patients (5 with pneumonia, 2 with chronic bronchitis, 2 with bronchiectasis and 1 with aspiration pneumonia). IPM/CS plus AMK were administered to 25 patients (8 with pneumonia, 5 with chronic bronchitis, 5 with bronchiectasis, 3 with diffuse panbronchiolitis, 2 with aspiration pneumonia and 2 with empyema).

3) The clinical efficacy of IPM/CS monotherapy was excellent in 5, good in 2, fair in 1 and poor in 2, the overall efficacy rate being 70%. That of IPM/CS plus AMK combination therapy was excellent in 15 and good in 10, the overall efficacy rate being 100%.

4) Bacteriologically, 9 of 13 strains were eradicated (69.2%), one was decreased 3 persisted and there were 5 superinfections with IPM/CS monotherapy. Fifteen of 22 strains were eradicated (68.2%), 3 decreased, 4 persisted and there were 2 superinfections with IPM/CS plus AMK combination therapy.

5) No side effects were observed. Laboratory findings revealed mild and transient eosinophilia in one case receiving combination therapy. The safety of IPM/CS monotherapy and IPM/CS plus AMK combination therapy was good.

These results suggest that while IPM/CS is useful for respiratory tract infections, IPM/CS plus AMK combination therapy is more effective, especially for infections with *P. aeruginosa* and/or MRSA infections.